

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



Rec'd PCT/PTO

09 FEB 2005



(43) 国際公開日
2004年2月19日 (19.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/015104 A1

- (51) 国際特許分類: C12N 15/09, C12Q 1/68
(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/003478
(22) 国際出願日: 2003年3月20日 (20.03.2003)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ:
特願2002-233041 2002年8月9日 (09.08.2002) JP
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 財団法人名古屋産業科学研究所 (NAGOYA INDUSTRIAL SCIENCE RESEARCH INSTITUTE) [JP/JP]; 〒460-0008 愛知県名古屋市 中区栄二丁目10番19号 Aichi (JP). 財団法人岐阜県国際バイオ研究所 (GIFU

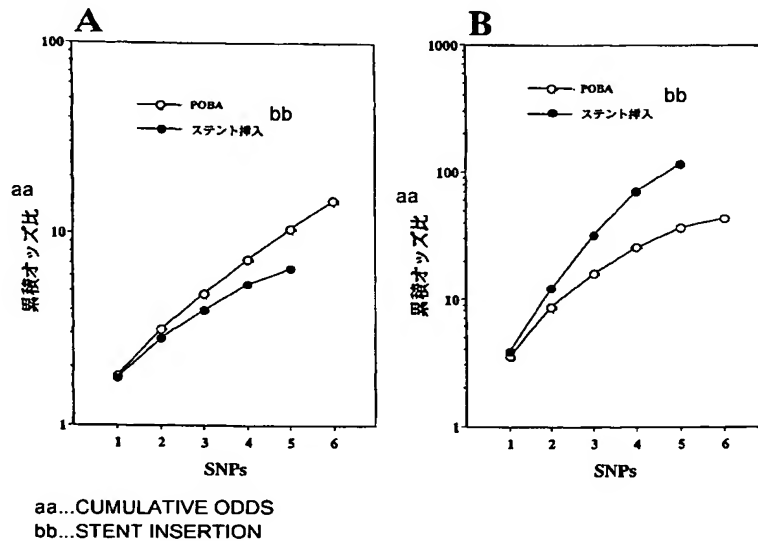
INTERNATIONAL INSTITUTE OF BIOTECHNOLOGY) [JP/JP]; 〒504-0838 岐阜県 各務原市那加不動丘1-1 Gifu (JP).

- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山田 芳司 (YAMADA, Yoshiji) [JP/JP]; 〒458-0013 愛知県 名古屋市 緑区ほら貝2-82-3 グローリアス緑区ほら貝702号 Aichi (JP). 横田 充弘 (YOKOTA, Mitsuhiro) [JP/JP]; 〒458-0812 愛知県 名古屋市 緑区神の倉3-98 Aichi (JP).
(74) 代理人: 小西 富雅, 外 (KONISHI, Tomimasa et al.); 〒460-0002 愛知県 名古屋市 中区丸の内二丁目17番12号 丸の内エステートビル7階 Aichi (JP).
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

[続葉有]

(54) Title: METHOD OF DIAGNOSING RISK OF RESTENOSIS AFTER CORONARY ANGIOPLASTY

(54) 発明の名称: 冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法



(57) Abstract: It is intended to provide a means of diagnosing genetic risk of restenosis after coronary angioplasty which shows a high accuracy and a high estimation ratio. The risk of restenosis after coronary angioplasty is diagnosed by a method comprising the following steps: (i) the step of analyzing 2 or more polymorphisms among 6 gene polymorphisms proved as relating to restenosis after balloon expansion or 5 gene polymorphisms proved as relating to restenosis after stent insertion; (ii) the step of determining the genotype of a nucleic acid sample based on the polymorphism data obtained in the above step; and (iii) the step of determining the genetic risk of restenosis after coronary angioplasty from the genotype thus determined.

(57) 要約: 高精度で予測確率の高い冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを診断する手段を提供する。以下の工程を含んでなる方法により冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断を行う。(i)バルーン拡張術後再狭窄との関連が認められた6個の遺伝子多型、又はステント挿入後再狭窄との関連が認められた5個の遺伝子多型から二つ以上の多型を解析する工程、(ii)前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程

[続葉有]



DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法

5 技術分野

本発明は冠動脈形成術後の再狭窄に関連する遺伝子を利用した検出方法に関する。詳しくは冠動脈形成術後の再狭窄に関連する複数の遺伝子の多型を利用した検出方法及び該方法に用いられるキットに関する。冠動脈形成術後の再狭窄のリスク診断として本発明を利用することができる。

10

背景技術

冠動脈形成術は冠動脈疾患の治療として広く行われているが、再狭窄が大きな問題である (McBride W, Lange RA, Hillis LD. Restenosis after successful coronary angioplasty. Pathophysiology and prevention. N Engl J Med 1998;318:1734-7.)。冠動脈内ステントの使用により再狭窄の頻度は減少したが、依然として 10-20%の再狭窄が認められる (Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. N Engl J Med 1994;331:489-95.)。高血圧・糖尿病・高脂血症・不安定狭心症・高度冠動脈狭窄および長い狭窄病変などの多くの臨床所見・血管造影所見が冠動脈形成術後再狭窄のリスクを増加させることが報告されてきたが (Hirshfeld JW Jr, Schwartz JS, Jugo R, et al. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. The M-HEART Investigators. J Am Coll Cardiol 1991;18:647-56.; Weintraub WS, Kosinski AS, Brown CL 3rd, King SB 3rd. Can restenosis after

coronary angioplasty be predicted from clinical variables? J Am Coll Cardiol 1993;21:6-14.; Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1995;91:979-89.; Violaris AG, Melkert R, Serruys PW. Long-term luminal renarrowing after successful elective coronary angioplasty of total occlusions. A quantitative angiographic analysis. Circulation 1995;91:2140-50.)、再狭窄の分子メカニズムは未だ不明である。ヒトの血管内超音波による研究から、バルーン拡張術では慢性リモデリング（血管収縮）が主要なメカニズムであり（Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996;94:35-43.）、ステント内再狭窄では新生内膜の肥厚が最も重要なメカニズムであることが報告された（Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996;94:1247-54.）。冠動脈形成術後再狭窄を予防するための一つの方法は再狭窄感受性遺伝子を同定することである。今までにゲノム疫学的研究によりアンギオテンシン変換酵素（Amant C, Bauters C, Bodart J-C, et al. D allele of the angiotensin I-converting enzyme is a major risk factor for restenosis after coronary stenting. Circulation 1997;96:56-60.; Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, et al. Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme: a major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. Circulation 1998;97:147-154.）、アンギオテンシノーゲン（Volzke H, Hertwig S, Rettig R, Motz W. The angiotensinogen gene 235T variant is associated with an increased risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clin Sci 2000;99:19-25.）、アポリポタン

パク E (van Bockxmeer FM, Mamotte CDS, Gibbons FR, Taylor RR. Apolipoprotein
ε 4 homozygosity-a determinant of restenosis after coronary angioplasty.
Atherosclerosis 1994;110:195-202.)、血小板糖タンパク IIIa (Walter DH,
Schachinger V, Elsner M, Dimmeler S, Zeiher AM. Platelet glycoprotein IIIa
5 polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis. Lancet
1997;350:1217-1219.)、ストロメライシン-1(Humphries S, Bauters C, Meirhaeghe
A, Luong L, Bertrand M, Amouyel P. The 5A6A polymorphism in the promoter of
the stromelysin-1 (MMP3) as a risk factor for restenosis. Eur Heart J
2002;23:721-725.)などの遺伝子多型とバルーン拡張術後再狭窄あるいはステン
10 ト内再狭窄との関連が報告されているが、再狭窄感受性遺伝子は未だ十分に同定
されていない。

発明の開示

以上のように、今までに数多くの遺伝子多型と冠動脈形成術後再狭窄との関連
15 解析が行われてきた。しかし多くの研究についてはその意義について一定の見解
は得られていない。その主な理由は多くの研究においては対象集団の大きさが十
分でないことと、遺伝子多型のみならず環境因子が人種間で異なっていることに
起因する。さらに、たとえ再狭窄との関連が認められたとしても、大規模集団に
おける解析では相対危険度（オッズ比）が低いのが一般的である。

20 本発明は以上の背景に鑑みなされたものであって、その目的は高精度で予知確
率の高い冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを診断する手段を提供すること
である。

本発明者らは、以上の目的を達成するために数種類の公的データベースを用い
25 て冠動脈硬化、冠動脈攣縮、高血圧、糖尿病、高脂血症などとの関連が推定され

る 71 遺伝子を抜粋し、遺伝子の機能変化との関連が予想されるものなどを中心に 112 多型を選択した。続いて、この 71 遺伝子 112 多型に関して心筋梗塞との関連解析を心筋梗塞 445 例と対照 464 例について行い、男性で 19 個、女性で 18 個の一塩基多型 (SNP: single nucleotide polymorphism) が心筋梗塞発症と関連することを発見したが (Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Genetic risk diagnosis system for myocardial infarction developed by a large scale association study of 112 gene polymorphisms in 5061 individuals (in press).)、それらの多型群の中には冠動脈形成術後再狭窄の候補遺伝子も含まれていた。そこで、これらの SNP と冠動脈形成術後再狭窄との関連について大規模関連解析を行った。その結果、冠動脈形成術後再狭窄と関連する SNP を男性で 10 個、女性で 7 個同定することに成功した。更に、これらの多型を組み合わせることで解析することにより、多因子ロジスティック回帰分析の stepwise forward selection method によって、冠動脈形成術後再狭窄の最大オッズ比が、バルーン拡張術後再狭窄においては男性で 15.09、女性で 44.54 を呈し、ステント内再狭窄では男性で 6.64、女性で 117.83 を呈し、過去に報告された関連解析の中で最大のオッズ比を示した。この結果から、これらの SNP の中から複数の SNP を選択し、各 SNP を解析した結果を組み合わせることで用いれば、信頼性が高く、予知確率の高い冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断が行えるとの知見が得られた。本発明は以上の知見に基づくものであって、次の構成を提供する。

- 20 [1] 以下の工程 (a) を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、
- (a) 核酸試料における、以下の (1) ~ (6) からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、
- (1) アポリポrotein E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型、
- (2) グリコprotein Ia 遺伝子の塩基番号 1648 位の多型、
- 25 (3) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号 -863 位の多型、

(4) G-プロテイン $\beta 3$ サブユニット遺伝子の 825 位の多型、

(5) アポリポプロテイン C-III 遺伝子の塩基番号-482 位の多型、及び

(6) アンギオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6 位の多型。

[2] 以下の工程(b)を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

- 5 (b) 核酸試料における、以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

(7) トロンボスポンジン 4 遺伝子の塩基番号 1186 位の多型、

(8) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863 位の多型、

(9) トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号 2136 位の多型、

- 10 (10) トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号 5713 位の多型、及び

(11) 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号 994 位の多型。

[3] 以下の工程(c)を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

- (c) 核酸試料における、以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- 15 (12) E-セ렉チン遺伝子の塩基番号 561 位の多型、

(13) 脂肪酸結合タンパク質 2 遺伝子の塩基番号 2445 位の多型、

(14) グリコプロテイン Ib α 遺伝子の塩基番号 1018 位の多型、

(15) プラズミノーゲン活性化因子インヒビター-1 遺伝子の塩基番号-668 位の多型、

- 20 (16) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号 584 位の多型、及び

(17) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型。

[4] 以下の工程(d)を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

- (d) 核酸試料における、以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- 25 (18) プラズミノーゲン活性化因子インヒビター-1 遺伝子の塩基番号-668 位の

多型、

- (19) アポリポプロテイン C-III 遺伝子の塩基番号-482 位の多型、
- (20) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号 584 位の多型、
- (21) グリコプロテイン Ib α 遺伝子の塩基番号 1018 位の多型、及び
- 5 (22) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型。

[5] 以下の工程(i)~(iii)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

(i) 核酸試料における、以下の(1)~(6)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- 10 (1) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型、
- (2) グリコプロテイン Ia 遺伝子の塩基番号 1648 位の多型、
- (3) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863 位の多型、
- (4) G-プロテイン $\beta 3$ サブユニット遺伝子の 825 位の多型、
- (5) アポリポプロテイン C-III 遺伝子の塩基番号-482 位の多型、及び
- 15 (6) アンギオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6 位の多型。

(ii) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(iii) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

- 20 [6] 以下の工程(iv)~(vi)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

(iv) 核酸試料における、以下の(7)~(11)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- (7) トロンボスポンジン 4 遺伝子の塩基番号 1186 位の多型、
- 25 (8) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863 位の多型、

(9) トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号 2136 位の多型、

(10) トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号 5713 位の多型、及び

(11) 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号 994 位の多型。

(v) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(vi) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

[7] 以下の工程(vii)～(ix)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

10 (vii) 核酸試料における、以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

(12) E-セレクトイン遺伝子の塩基番号 561 位の多型、

(13) 脂肪酸結合タンパク質 2 遺伝子の塩基番号 2445 位の多型、

(14) グリコプロテイン 1b α 遺伝子の塩基番号 1018 位の多型、

15 (15) プラズミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の塩基番号-668 位の多型、

(16) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号 584 位の多型、及び

(17) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型、

(viii) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(ix) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

[8] 以下の工程(x)～(xii)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

25 (x) 核酸試料における、以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ

以上の多型を解析する工程、

(18) プラスミノゲン活性化因子インヒビター1 遺伝子の塩基番号-668 位の多型、

(19) アポリポプロテイン C-III 遺伝子の塩基番号-482 位の多型、

5 (20) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号 584 位の多型、

(21) グリコプロテイン Ib α 遺伝子の塩基番号 1018 位の多型、及び

(22) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型、

(xi) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

10 (xii) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

[9] 以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

15 (1) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型を解析するための核酸、

(2) グリコプロテイン Ia 遺伝子の塩基番号 1648 位の多型を解析するための核酸、

(3) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863 位の多型を解析するための核酸、

(4) G-プロテイン β 3 サブユニット遺伝子の 825 位の多型を解析するための核酸、

(5) アポリポプロテイン C-III 遺伝子の塩基番号-482 位の多型を解析するため

20 の核酸、及び

(6) アンギオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6 位の多型を解析するための核酸。

[10] 以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

25 (7) トロンボスポンジン 4 遺伝子の塩基番号 1186 位の多型を解析するための核

酸、

(8)腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863 位の多型を解析するための核酸、

(9)トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号 2136 位の多型を解析するための核酸、

(10)トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号 5713 位の多型を解析するための核

5 酸、及び

(11)血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号 994 位の多型を解析するための核酸。

[11] 以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

10 (12)E-セレクトイン遺伝子の塩基番号 561 位の多型を解析するための核酸、

(13)脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の塩基番号 2445 位の多型を解析するための核酸、

(14)グリコプロテイン 1b α 遺伝子の塩基番号 1018 位の多型を解析するための核酸、

15 (15)プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1 遺伝子の塩基番号-668 位の多型を解析するための核酸、

(16)パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号 584 位の多型を解析するための核酸、及び

20 (17)アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号 3932 位の多型を解析するための核酸。

[12] 以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(18)プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1 遺伝子の塩基番号-668 位の多型を解析するための核酸、

25 (19)アポリポプロテインC-III 遺伝子の塩基番号-482 位の多型を解析するため

の核酸、

(20)パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号 584 位の多型を解析するための核酸、

(21)グリコプロテイン Ib α 遺伝子の塩基番号 1018 位の多型を解析するための核酸、及び

5 (22)アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型を解析するための核酸。

[13] 以下の(1)～(7)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

(1)アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型を解析するための核酸、

(2)グリコプロテイン Ia 遺伝子の塩基番号 1648 位の多型を解析するための核酸、

(3)腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863 位の多型を解析するための核酸、

(4)G-プロテイン β 3 サブユニット遺伝子の 825 位の多型を解析するための核酸、

(5)アポリポプロテイン C-III 遺伝子の塩基番号-482 位の多型を解析するため

15 の核酸、及び

(6)アンギオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6 位の多型を解析するための核酸。

[14] 以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

20 (7)トロンボスポンジン 4 遺伝子の塩基番号 1186 位の多型を解析するための核酸、

(8)腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863 位の多型を解析するための核酸、

(9)トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号 2136 位の多型を解析するための核酸、

(10)トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号 5713 位の多型を解析するための核

25 酸、及び

(11) 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号 994 位の多型を解析するための核酸。

[15] 以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

5 (12) E-セレクトイン遺伝子の塩基番号 561 位の多型を解析するための核酸、

(13) 脂肪酸結合タンパク質 2 遺伝子の塩基番号 2445 位の多型を解析するための核酸、

(14) グリコプロテイン 1b α 遺伝子の塩基番号 1018 位の多型を解析するための核酸、

10 (15) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の塩基番号-668 位の多型を解析するための核酸、

(16) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号 584 位の多型を解析するための核酸、及び

(17) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型を解析するための核
15 酸。

[16] 以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

(18) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の塩基番号-668 位の多型を解析するための核酸、

20 (19) アポリポプロテイン C-III 遺伝子の塩基番号-482 位の多型を解析するための核酸、

(20) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号 584 位の多型を解析するための核酸、

(21) グリコプロテイン 1b α 遺伝子の塩基番号 1018 位の多型を解析するための核酸、及び

25 (22) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型を解析するための核

酸。

図面の簡単な説明

図 1 は実施例におけるスクリーニング関連解析において検討した 112 遺伝子多
5 型をまとめた表である。

図 2 は同じく実施例におけるスクリーニング関連解析において検討した 112 遺
伝子多型をまとめた表である。

図 3 は実施例において遺伝子型を決定するために使用されるプライマー（上か
ら順に配列番号 3 1、3 2、3 3、2 8、2 9、3 0、1 6、1 7、1 8、4 6、
10 4 7、4 8、4 9、5 0、5 1、2 5、2 6、2 7、1 9、2 0、2 1、5 2、
5 3、5 4、5 7、5 8、5 9、5 5、5 6）、プローブ（上から順に配列番号 6
0、6 1、6 2、6 3、6 4、6 5、6 6、6 7）及びその他の条件をまとめた
表である。図中、FITC はフルオレセインイソチオシアネートを、TxR はテキサス
レッドを、Biotin はビオチンをそれぞれ表す。

15 図 4 は同じく実施例において遺伝子型を決定するために使用されるプライマー
（上から順に配列番号 4 3、4 4、4 5、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、
3 4、3 5、3 6、2 2、2 3、2 4）及びその他の条件をまとめた表である。
図中、FITC はフルオレセインイソチオシアネートを、TxR はテキサスレッドを、B
iotin はビオチンをそれぞれ表す。

20 図 5 は実施例の関連解析において検討した一塩基多型をまとめた表である。

図 6 は実施例における関連解析の対象とした男性 1620 病変の背景データをま
とめた表である。各データは平均±標準偏差、又は％で表される。表中、*1 は P
＜0.0001（再狭窄なしに対して）を、*2 は P ＜0.001（再狭窄なしに対して）を、*
3 は P ＜0.05（再狭窄なしに対して）を、*4 は P ＜0.005（再狭窄なしに対して）を
25 それぞれ表す。

図 7 は実施例における関連解析の対象とした女性 771 病変の背景データをまとめた表である。各データは平均±標準偏差、又は%で表される。表中、*1 は $P < 0.005$ (再狭窄なしに対して) を、*2 は $P < 0.05$ (再狭窄なしに対して) を、*3 は $P < 0.0001$ (再狭窄なしに対して) を、*4 は $P < 0.001$ (再狭窄なしに対して) をそれぞれ表す。

図 8 は関連解析の対象とした遺伝子多型と多項ロジスティック回帰分析の結果(男性例)をまとめた表である。

図 9 は関連解析の対象とした遺伝子多型と多項ロジスティック回帰分析の結果(女性例)をまとめた表である。

図 10 は冠動脈形成術後再狭窄と関連のある遺伝子多型における多項ロジスティック回帰分析の step forward selection method を行った結果(男性例)を示す表である。

図 11 は冠動脈形成術後再狭窄と関連のある遺伝子多型における多項ロジスティック回帰分析の step forward selection method を行った結果(女性例)を示す表である。

図 12 は男性における 5 個の組合せ遺伝子多型を用いたバルーン拡張術後再狭窄の遺伝的リスク診断を行った結果を示す表である。

図 13 は男性における 5 個の組合せ遺伝子多型を用いたステント挿入後再狭窄の遺伝的リスク診断を行った結果を示す表である。

図 14 は、女性における 5 個の組合せ遺伝子多型を用いたバルーン拡張術後再狭窄の遺伝的リスク診断を行った結果を示す表である。

図 15 は女性における 5 個の組合せ遺伝子多型を用いたステント挿入後再狭窄の遺伝的リスク診断を行った結果を示す表である。

図 16 は冠動脈形成術後再狭窄の累積オッズ比と一塩基多型の数の関連を表したグラフである。バルーン拡張術後再狭窄は (○) で、ステント挿入後再狭窄は

(●) で表され、(A) は男性、(B) は女性における関連を示す。(A) のバルーン拡張術後再狭窄における各 SNP は、SNP1:ApoE(3932T→C) 多型、SNP2:GPIa(1648A→G) 多型、SNP3:TNF α (-863C→A) 多型、SNP4:G-プロテイン β 3(825C→T) 多型、SNP5:ApoC-III(-482C→T) 多型、SNP6:AGT(-6G→A) 多型である。同様にステント挿入後再狭窄における各 SNP は、SNP1:TSP4(1186G→C) 多型、SNP2:TNF α (-863C→A) 多型、SNP3:TM(2136C→T) 多型、SNP4:TP0(5713A→G) 多型、SNP5:PAF-AH(994G→T) である。(B) のバルーン拡張術後再狭窄における各 SNP は、SNP1:E セレクチン(561A→C) 多型、SNP2:FABP2(2445G→A) 多型、SNP3:GPIb α (1018C→T) 多型、SNP4:PAI1(-668/4G→5G) 多型、SNP5:PON(584G→A) 多型、SNP6:ApoE(3932T→CPAI1) 多型である。同様にステント挿入後再狭窄における各 SNP は、SNP1:PAI1(-668/4G→5G) 多型、SNP2:ApoC-III(-482C→T) 多型、SNP3:PON(584G→A) 多型、SNP4:GPIb α (1018C→T) 多型、SNP5:ApoE(3932T→C) 多型である。

発明を実施するための最良の形態

15 本発明の第1の局面は核酸試料の遺伝子型を検出する方法に関し、その一態様は以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程を含むことを特徴とする。他の態様としては、以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程を含むことを特徴とする。更に他の態様としては、以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程を含むことを特徴とする。更に他の態様としては、以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程を含むことを特徴とする。尚、以上の工程の結果得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定することにより冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求めることができる。

25 (1)アポリポプロテイン E (Apolipoprotein E) 遺伝子の塩基番号 3932 位の多

型：3932T→C（以下、「ApoE(3932T→C)多型」ともいう）

(2)グリコプロテイン Ia (Glycoprotein Ia) 遺伝子の塩基番号 1648 位の多型：
1648A→G（以下、「GPIa(1648A→G)多型」ともいう）

(3)腫瘍壊死因子 α (Tumor necrosis factor- α) 遺伝子の塩基番号-863 位の
5 多型：-863C→A（以下、「TNF α (-863C→A)多型」ともいう）

(4)G-プロテイン β 3 サブユニット (G-protein β 3 subunit) 遺伝子の塩基番
号 825 位の多型：825C→T（以下、「G-プロテイン β 3 (825C→T)多型」ともいう）

(5)アポリポプロテイン C-III (Apolipoprotein C-III) 遺伝子の塩基番号-482
位の多型：-482C→T（以下、「ApoC-III (-482C→T)多型」ともいう）

10 (6)アンギオテンシノーゲン (Angiotensinogen) 遺伝子の塩基番号-6 位の多
型：-6G→A（以下、「AGT(-6G→A)多型」ともいう）

(7)トロンボスポンジン 4 (Thrombospondin 4) 遺伝子の塩基番号 1186 位の多
型：1186G→C（以下、「TSP4(1186G→C)多型」ともいう）

(8)腫瘍壊死因子 α (Tumor necrosis factor- α) 遺伝子の塩基番号-863 位の
15 多型：-863C→A（以下、「TNF α (-863C→A)多型」ともいう）

(9)トロンボモジュリン (Thrombomodulin) 遺伝子の塩基番号 2136 位の多型：2
136C→T（以下、「TM(2136C→T)多型」ともいう）

(10)トロンボポイエチン (Thrombopoietin) 遺伝子の塩基番号 5713 位の多型：
5713A→G（以下、「TPO(5713A→G)多型」ともいう）

20 (11)血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ (Platelet-activating factor a
cetylhydrolase) 遺伝子の塩基番号 994 位の多型：994G→T（以下、「PAF-AH(994
G→T)多型」ともいう）

(12)E-セレクトイン (E-selectin) 遺伝子の塩基番号 561 位の多型：561A→C（以
下、「E セレクトイン(561A→C)多型」ともいう）

25 (13)脂肪酸結合タンパク質 2 (Fatty acid-binding protein 2) 遺伝子の塩基

番号 2445 位の多型 : 2445G→A (以下、「FABP2 (2445G→A) 多型」ともいう)

(14) グリコプロテイン Ib α (Glycoprotein Ib α) 遺伝子の塩基番号 1018 位の多型 : 1018C→T (以下、「GPIb α (1018C→T) 多型」ともいう)

(15) プラスミノゲン活性化因子インヒビター-1 (Plasminogen activator inhibitor-1) 遺伝子の塩基番号-668 位の多型 : -668/4G→5G (以下、「PAI1 (-668/4G→5G) 多型」ともいう)

(16) パラオキシナーゼ (Paraoxonase) 遺伝子の塩基番号 584 位の多型 : 584G→A (以下、「PON (584G→A) 多型」ともいう)

(17) アポリポプロテイン E (Apolipoprotein E) 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型 : 3932T→C (以下、「ApoE (3932T→C) 多型」ともいう)

(18) プラスミノゲン活性化因子インヒビター-1 (Plasminogen activator inhibitor-1) 遺伝子の塩基番号-668 位の多型 : -668/4G→5G (以下、「PAI1 (-668/4G→5G) 多型」ともいう)

(19) アポリポプロテイン C-III (Apolipoprotein C-III) 遺伝子の塩基番号-482 位の多型 : -482C→T (以下、「ApoC-III (-482C→T) 多型」ともいう)

(20) パラオキシナーゼ (Paraoxonase) 遺伝子の塩基番号 584 位の多型 : 584G→A (以下、「PON (584G→A) 多型」ともいう)

(21) グリコプロテイン Ib α (Glycoprotein Ib α) 遺伝子の塩基番号 1018 位の多型 : 1018C→T (以下、「GPIb α (1018C→T) 多型」ともいう)

(22) アポリポプロテイン E (Apolipoprotein E) 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型 : 3932T→C (以下、「ApoE (3932T→C) 多型」ともいう)

以上において 3932T→C のような表記は、当該塩基番号位置の多型が矢印の前又は後の塩基である二つの遺伝子型からなることを意味する。但し、-668/4G→5G は塩基番号-668 位から 3' 方向に G (グアニン) が連続して 4 個存在する遺伝子型

と5個存在する遺伝子型からなる多型を意味する。

各遺伝子における塩基番号は公共のデータベースである GenBank (NCBI) に登録されている公知の配列を基準として表される。尚、配列番号1の塩基配列 (Accession No. M10065 J03053 J03054 : Human apolipoprotein E (epsilon-4 allele) gene, complete cds) において 3932 番目の塩基がアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基に相当する。同様に配列番号2の塩基配列 (Accession No. X17033 M28249 : Human mRNA for integrin alpha-2 subunit) において 1648 番目の塩基がグリコプロテイン Ia 遺伝子の 1648 位塩基に相当し、配列番号3の塩基配列 (Accession No. L11698 : Homo sapiens tumor necrosis factor alpha gene, promoter region) において 197 番目の塩基が腫瘍壊死因子 α 遺伝子の -863 位塩基に相当し、配列番号4の塩基配列 (Accession No. M31328 : Human guanine nucleotide-binding protein beta-3 subunit mRNA, complete cds) において 831 番目の塩基が G-プロテイン β 3 サブユニット遺伝子の 825 位塩基に相当し、配列番号5の塩基配列 (Accession No. X13367 : Human DNA for apolipoprotein C-III 5'-flank) において 936 番目の塩基がアポリポプロテイン C-III 遺伝子の -482 位塩基に相当し、配列番号6の塩基配列 (Accession No. X15323 : H.sapiens angiotensinogen gene 5' region and exon 1) において 463 番目の塩基がアンギオテンシノーゲン遺伝子の -6 位塩基に相当し、配列番号7の塩基配列 (Accession No. Z19585 : H.sapiens mRNA for thrombospondin-4) において 1186 番目の塩基がトロンボスポンジン 4 遺伝子の 1186 位塩基に相当し、配列番号8の塩基配列 (Accession No. D00210 : Homo sapiens gene for thrombomodulin precursor, complete cds) において 2136 番目の塩基がトロンボモジュリン遺伝子の 2136 位塩基に相当し、配列番号9の塩基配列 (Accession No. L36051 : Human thrombopoietin gene, complete cds) において 5753 番目の塩基がトロンボポイエチン遺伝子

の 5713 位塩基に相当し、配列番号 10 の塩基配列 (Accession No. U20157 : Human platelet-activating factor acetylhydrolase mRNA, complete cds) において 996 番目の塩基が血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の 994 位塩基に相当し、配列番号 11 の塩基配列 (Accession No. M24736 : Human endothelial leukocyte adhesion molecule 1 (ELAM-1) mRNA, complete cds) において 561 番目の塩基が E-セレクトイン遺伝子の 561 位塩基に相当し、配列番号 12 の塩基配列 (Accession No. M18079 J03465 : Human, intestinal fatty acid binding protein gene, complete cds, and an Alu repetitive element.) において 2445 番目の塩基が脂肪酸結合タンパク質 2 遺伝子の 2445 位塩基に相当し、配列番号 13 の塩基配列 (Accession No. J02940 : Human platelet glycoprotein Ib alpha chain mRNA, complete cds) において 524 番目の塩基がグリコプロテイン Ib α 遺伝子の 1018 位塩基に相当し、配列番号 14 の塩基配列 (Accession No. X13323 : Human gene for plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) 5'-flank and exon 1) において 131 番目の塩基がプラスミノゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の -668 位塩基に相当し、配列番号 15 の塩基配列 (Accession No. M63012 : H.sapiens serum paraoxonase (PON) mRNA, complete cds) において 584 番目の塩基がパラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基に相当する。

本発明において「多型を解析する」とは、解析対象の遺伝子多型について核酸試料がどのような遺伝子型を有するかを調べることを意味し、多型が存在する位置の塩基（塩基配列）を調べることと同義である。典型的には、ApoE(3932T \rightarrow C)多型の解析を例に採れば、核酸試料におけるアポリポプロテイン E の遺伝子型が CC (3932 位塩基が両アレル共に C のホモ接合体)、TC (3932 位塩基が T のアレルと C のアレルとのヘテロ接合体)、及び TT (3932 位塩基が両アレル共に T のホモ接合体) の中のいずれであるかを調べることを意味する。

上記の(1)～(6)の多型は、後述の実施例で示されるように、バルーン拡張術を受けた日本人男性を対象とした解析において冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクの判定に利用することが特に有効と認められた多型である。従ってこれらの多
5 型を解析対象とすることは、冠動脈形成術としてバルーン拡張術を対象とし、被験者として男性（特に日本人男性）を採用するときに、より高精度で予知確率の高い診断を可能とする。

同様に、上記の(7)～(11)の多型は、後述の実施例で示されるように、ステント挿入を行った日本人男性を対象とした解析において冠動脈形成術後再狭窄の遺伝
10 的リスクの判定に利用することが特に有効と認められた多型である。従ってこれらの多型を解析対象とすることは、冠動脈形成術としてステント挿入を対象とし、被験者として男性（特に日本人男性）を採用するときに、より高精度で予知確率の高い診断を可能とする。

15 同様に、上記の(12)～(17)の多型は、後述の実施例で示されるように、バルーン拡張術を受けた日本人女性を対象とした解析において冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクの判定に利用することが特に有効と認められた多型である。従ってこれらの多型を解析対象とすることは、冠動脈形成術としてバルーン拡張術を対象とし、被験者として女性（特に日本人女性）を採用するときに、より高精度で
20 予知確率の高い診断を可能とする。

同様に、上記の(18)～(22)の多型は、後述の実施例で示されるように、ステント挿入を行った日本人女性を対象とした解析において冠動脈形成術後再狭窄の遺伝
25 的リスクの判定に利用することが特に有効と認められた多型である。従ってこれらの多型を解析対象とすることは、冠動脈形成術としてステント挿入を対象とし、被験者として女性（特に日本人女性）を採用するときに、より高精度で予知

確率の高い診断を可能とする。

ここで、原則的には解析する多型の数の増加に比例して核酸試料の遺伝子型がより細かく分類され、これによって一層予知確率の高い冠動脈形成術後再狭窄の
5 遺伝的リスクの診断を行うことができる。かかる見地から、上記の(1)～(6)の多型の中でより多くの多型を解析して遺伝子型を検出することが好ましい。従って、(1)～(6)のすべての多型を解析することが最も好ましい。五つ以下の多型を組み合わせ
て遺伝子型の検出を行う場合には、後述の実施例で示されるオッズ比の高い多型を優先的に選択して用いることが好ましい。例えば五つの多型を組み合わせ
10 て用いるのであれば、オッズ比が上位である五つの多型、即ち(1)、(2)、(3)、(4)、及び(5)を選択することが好ましい。同様に、例えば四つの多型を組み合わせ
て用いるのであれば(1)、(3)、(4)、及び(5)を選択することが好ましい。同様に、例えば三つの多型を組み合わせ
て用いるのであれば(1)、(3)、及び(4)を選択することが好ましい。

15

(7)～(11)の多型から選択される二つ以上の多型を解析する場合も同様に、これらすべての多型、即ち五つの多型を解析することが最も好ましい。四つ以下の多型を組み合わせ
て遺伝子型の検出を行う場合には、後述の実施例で示されるオッズ比の高い多型を優先的に選択して用いることが好ましい。例えば四つの多型を
20 組み合わせ
て用いるのであれば、オッズ比が上位である四つの多型、即ち(7)、(8)、(9)、及び(10)を選択することが好ましい。同様に、例えば三つの多型を組み合わせ
て用いるのであれば(7)、(8)、及び(9)を選択することが好ましい。同様に、例えば二つの多型を組み合わせ
て用いるのであれば(7)及び(8)を選択することが好ましい。

25

(12)～(17)の多型から選択される二つ以上の多型を解析する場合も同様に、これらすべての多型、即ち六つの多型を解析することが最も好ましい。五つ以下の多型を組み合わせで遺伝子型の検出を行う場合には、後述の実施例で示されるオッズ比の高い多型を優先的に選択して用いることが好ましい。例えば五つの多型
5 を組み合わせで用いるのであれば、オッズ比が上位である五つの多型、即ち(12)、(13)、(14)、(15)、及び(16)を選択することが好ましい。同様に、例えば四つの多型を組み合わせで用いるのであれば(12)、(13)、(14)、及び(15)を選択することが好ましい。同様に、例えば三つの多型を組み合わせで用いるのであれば(12)、(13)、及び(14)を選択することが好ましい。

10

(18)～(22)の多型から選択される二つ以上の多型を解析する場合も同様に、これらすべての多型、即ち五つの多型を解析することが最も好ましい。四つ以下の多型を組み合わせで遺伝子型の検出を行う場合には、後述の実施例で示されるオッズ比の高い多型を優先的に選択して用いることが好ましい。例えば四つの多型
15 を組み合わせで用いるのであれば、オッズ比が上位である四つの多型、即ち(18)、(19)、(20)、及び(21)を選択することが好ましい。同様に、例えば三つの多型を組み合わせで用いるのであれば(18)、(19)、及び(20)を選択することが好ましい。同様に、例えば二つの多型を組み合わせで用いるのであれば(18)及び(19)を選択することが好ましい。

20

各遺伝子多型を解析する方法は特に限定されるものではなく、例えばアリル特異的プライマー（及びプローブ）を用い、PCR法による増幅、及び増幅産物の多型を蛍光又は発光によって解析する方法や、PCR(polymerase chain reaction)法を利用した PCR-RFLP(restriction fragment length polymorphism: 制限酵素断
25 片長多型)法、PCR-SSCP(single strand conformation polymorphism: 単鎖高次構

造多型)法(Orita,M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 86, 2766-2770 (1989)等)、PCR-SSO(specific sequence oligonucleotide: 特異的配列オリゴヌクレオチド)法、PCR-SSO法とドットハイブリダイゼーション法を組み合わせた A SSO(allele specific oligonucleotide:アレル特異的オリゴヌクレオチド)ハイブリダイゼーション法(Saiki, Nature, 324, 163-166(1986)等)、又は TaqMan-PCR 法(Livak, KJ, Genet Anal, 14, 143(1999), Morris, T. et al., J. Clin. Microbiol., 34, 2933(1996))、Invader 法(Lyamichev V et al., Nat Biotechnol, 17, 292 (1999))、プライマー伸長法を用いた MALDI-TOF/MS(matrix)法(Haff LA, Smirnov IP, Genome Res 7, 378(1997))、RCA(rolling cycle amplification)法(Lizardi PM et al., Nat Genet 19, 225(1998))、DNA チップ又はマイクロアレイを用いた方法(Wang DG et al., Science 280, 1077(1998)等)、プライマー伸長法、サザンブロットハイブリダイゼーション法、ドットハイブリダイゼーション法(Southern, E., J. Mol. Biol. 98, 503-517(1975))等、公知の方法を採用できる。さらに、解析対象の多型部分を直接シーケンスすることにより解析してもよい。尚、
15 これらの方法を任意に組み合わせて多型解析を行ってもよい。

核酸試料が少量の場合には、検出感度ないし精度の面から PCR 法を利用した方法(例えば、PCR-RFLP 法)により解析することが好ましい。また、PCR 法又は PCR 法を応用した方法などの遺伝子増幅法により核酸試料を予め増幅(核酸試料の一部領域の増幅を含む)した後、上記いずれかの解析方法を適用することもできる。
20

一方、多数の核酸試料を解析する場合には、アレル特異的 PCR 法、アレル特異的ハイブリダイゼーション法、TaqMan-PCR 法、Invader 法、プライマー伸長法を用いた MALDI-TOF/MS(matrix)法、RCA(rolling cycle amplification)法、又は DNA チップ又はマイクロアレイを用いた方法等、多数の検体を比較的短時間で解析
25

することが可能な解析方法を用いることが特に好ましい。

以上の方法では、各方法に応じたプライマーやプローブ等の核酸（本発明において、「多型解析用核酸」ともいう）が使用される。多型解析用核酸の例としては、

5 解析対象の多型を含む遺伝子において、当該多型部位を含む一定領域（部分 DNA 領域）に相補的な配列を有する核酸を挙げることができる。また、解析対象の多型を含む遺伝子において、当該多型部位を含む一定領域（部分 DNA 領域）に相補的な配列を有し、当該多型部分を含む DNA フラグメントを特異的に増幅できるように設計された核酸（プライマー）を挙げることができる。このような核酸としては、例えばアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位の多型が解析対象の場合には、

10 3932 位の塩基が T（チミン）であるアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は 3932 位の塩基が C（シトシン）であるアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸が該当する。

15

多型解析用核酸の他の具体例としては、解析対象の多型部位がいずれかの遺伝子型である場合にのみ、当該多型部位を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットを挙げることができる。より具体的には、解析対象の多型部位を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、多型部位がいずれかの遺伝子型であるアンチセンス鎖の当該多型部位を含む部分 DNA 領域に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーとセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーからなる核酸セットを例示することができる。このような核酸セットとしては、アポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位の多型が解析対象の場合には、アポリポプロ

20

25 テイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計

された核酸セットであって、3932 位塩基が T (チミン) であるアポリポプロテイン E 遺伝子のアンチセンス鎖において 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーとセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーからなる核酸セット、又は 3932 位塩基が C (シトシン) であるアポリポプロテイン E 遺伝子のアンチセンス鎖において 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーとセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーからなる核酸セットが該当する。ここで、増幅される部分 DNA 領域の長さはその検出に適した範囲で適宜設定され、例えば 50bp~200bp、好ましくは 80bp~150bp である。より具体的には、例えば ApoE (3932T→C) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。尚、以下の配列の下線部は多型に対応する部分を表す。また、配列中の N は A、T、C、及び G のいずれかであることを意味する。

アンチセンスプライマー

15 GGACATGGAGGACGTNCG : 配列番号 16、又は
CGGACATGGAGGACGTNG : 配列番号 17

センスプライマー

CGCGGTACTGCACCAGGC : 配列番号 18

20 同様に、GPIa (1648A→G) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

GAGTCTACCTGTTTACTATCAANA : 配列番号 19、又は
GAGTCTACCTGTTTACTATCAANGA : 配列番号 20

25 アンチセンスプライマー

ACCAGTACTAAAGCAAATTAACT : 配列番号 2 1

同様に、TNF α (-863C→A) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

5 アンチセンスプライマー

GGCCCTGTCTTCGTTAANGG : 配列番号 2 2、又は

ATGGCCCTGTCTTCGTTAANG : 配列番号 2 3

センスプライマー

CCAGGGCTATGGAAGTCGAGTATC : 配列番号 2 4

10

同様に、G-プロテイン β 3 (825C→T) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

TCTGCGGCATCACGTNCG : 配列番号 2 5、又は

15 TCTGCGGCATCACGTNIG : 配列番号 2 6

アンチセンスプライマー

GAATAGTAGGCGGCCACTGA : 配列番号 2 7

同様に、ApoC-III (-482C→T) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

20

センスプライマー

CGGAGCCACTGATGCNCG : 配列番号 2 8、又は

CGGAGCCACTGATGCNIG : 配列番号 2 9

アンチセンスプライマー

25 TGT TTGGAGTAAAGGCACAGAA : 配列番号 3 0

同様に、AGT(-6G→A)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

アンチセンスプライマー

5 CGGCAGCTTCTTCCCNCG : 配列番号 3 1、又は

CGGCAGCTTCTTCCCNIG : 配列番号 3 2

センスプライマー

CCACCCCTCAGCTATAAATAGG : 配列番号 3 3

10 同様に、TSP4(1186G→C)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

CGAGTTGGGAACGCACNCT : 配列番号 3 4、又は

CGAGTTGGGAACGCACNGT : 配列番号 3 5

15 アンチセンスプライマー

GGTCTGCACTGACATTGATGAG : 配列番号 3 6

同様に、TM(2136C→T)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

20 センスプライマー

CCCGACTCGGCCCTTNCC : 配列番号 3 7、又は

CCCGACTCGGCCCTTNIC : 配列番号 3 8

アンチセンスプライマー

GTCACAGTCGGTGCCAATGT : 配列番号 3 9

同様に、TP0(5713A→G)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

CCGACATCAGCATTGTCTNAT : 配列番号 4 0、又は

5 CCGACATCAGCATTGTCTNGT : 配列番号 4 1

アンチセンスプライマー

CTGCAGGGAAGGGAGCTGT : 配列番号 4 2

同様に、PAF-AH(994G→T)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

TTCTTTTGGTGGAGCAACNGT : 配列番号 4 3、又は

ATTCTTTTGGTGGAGCAACNIT : 配列番号 4 4

アンチセンスプライマー

15 TCTTACCTGAATCTCTGATCTTCA : 配列番号 4 5

同様に、E セレクチン(561A→C)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

アンチセンスプライマー

20 ACATTCACCGTGGCCANIG : 配列番号 4 6、又は

CATTCACCGTGGCCANGG : 配列番号 4 7

センスプライマー

AGCTGCCTGTACCAATACATCC : 配列番号 4 8

25 同様に、FABP2 (2445G→A)多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有す

るものを例示できる。

センスプライマー

TCACAGTCAAAGAATCAAGNGC : 配列番号 49、又は

ATTCACAGTCAAAGAATCAAGNAC : 配列番号 50

5 アンチセンスプライマー

CAAAAACAACCTTCAATGTTTCGA : 配列番号 51

同様に、GPIb α (1018C→T) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

10 センスプライマー

CCCAGGGCTCCTGNGC : 配列番号 52、又は

CCCCAGGGCTCCTGNIG : 配列番号 53

アンチセンスプライマー

TGAGCTTCTCCAGCTTGGGTG : 配列番号 54

15

同様に、PAI1 (-668/4G→5G) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

GGCACAGAGAGAGTCTGGACACG : 配列番号 55

20 アンチセンスプライマー

GGCCGCCTCCGATGATACA : 配列番号 56

同様に、PON (584G→A) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

25 センスプライマー

ACCCAAATACATCTCCCAGGANCG : 配列番号 5 7、又は

AACCCAAATACATCTCCCAGGNCT : 配列番号 5 8

アンチセンスプライマー

GAATGATATTGTTGCTGTGGGAC : 配列番号 5 9

5

一方、プローブの具体例として以下のものを挙げることができる。

ApoC-III (-482C→T) 多型解析用プローブとして

AGCCACTGATGCNCGGTCT : 配列番号 6 0、又は

AGCCACTGATGCNIGGTCT : 配列番号 6 1。

10

E セレクチン (561A→C) 多型解析用プローブとして

CACCGTGGCCANIGCAGGAT : 配列番号 6 2、又は

CACCGTGGCCANGGCAGGAT : 配列番号 6 3。

15

FABP2 (2445G→A) 多型解析用プローブとして

GAATCAAGNGCTTTTCGAAACATT : 配列番号 6 4、又は

GAATCAAGNACTTTTCGAAACATT : 配列番号 6 5。

PAI1 (-668/4G→5G) 多型解析用プローブとして

20

TGGACACGTGGGGGAGTCAG : 配列番号 6 6、又は

TGGACACGTGGGGGAGTCAGC : 配列番号 6 7。

25

以上の核酸プライマー、核酸プローブは単なる一例であって、核酸プライマーであれば目的の増幅反応を支障なく行える限度において、他方核酸プローブであれば目的のハイブリダイゼーション反応を支障なく行える限度において一部の塩

基配列に改変が施されたものであってもよい。ここでの「一部の改変」とは、塩基の一部が欠失、置換、挿入及び／又は付加されていることを意味する。改変にかかる塩基数は、例えば 1～7 個、好ましくは 1～5 個、更に好ましくは、1～3 個である。尚、このような改変は、原則として多型部位に対応する塩基以外の部分において行われる。ただし、解析対象の多型が PA11(-668/4G→5G) 多型の場合には、多型部位に対応する塩基の一部を改変して得られる核酸をプライマー又はプローブとして用いることも可能である。

多型解析用核酸（プローブ、プライマー）には、解析方法に応じて適宜 DNA 断片又は RNA 断片が用いられる。多型解析用核酸の塩基長はそれぞれの機能が発揮される長さであればよく、プライマーとして用いられる場合の塩基長の例としては 10～50bp 程度、好ましくは 15～40bp 程度、更に好ましくは 15～30bp 程度である。

尚、プライマーとして用いられる場合には増幅対象に特異的にハイブリダイズし、目的の DNA フラグメントを増幅することができる限り鋳型となる配列に対して多少のミスマッチがあってもよい。プローブの場合も同様に、検出対象の配列と特異的なハイブリダイズが行える限り、検出対象の配列に対して多少のミスマッチがあってもよい。ミスマッチの程度としては、1～数個、好ましくは 1～5 個、更に好ましくは 1～3 個である。

多型解析用核酸（プライマー、プローブ）はホスホジエステル法など公知の方法によって合成することができる。尚、多型解析用核酸の設計、合成等に関しては成書（例えば、Molecular Cloning, Third Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York）を参考にすることができる。

本発明における多型解析用核酸を予め標識物質で標識しておくことができる。

このような標識化核酸を用いることにより、例えば増幅産物の標識量を指標として多型の解析を行うことができる。また、多型を構成する各遺伝子型の遺伝子における部分 DNA 領域をそれぞれ特異的に増幅するように設計された 2 種類のプライマーを互いに異なる標識物質で標識しておけば、増幅産物から検出される標識物質及び標識量によって核酸試料の遺伝子型を判別できる。このような標識化プライマーを用いた検出方法の具体例としては、多型を構成する各遺伝子型のセンス鎖にそれぞれ特異的にハイブリダイズする 2 種類の核酸プライマー（アリル特異的センスプライマー）をフルオレセインイソチオシアネートとテキサスレッドでそれぞれ標識し、これら標識化プライマーとアンチセンス鎖に特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーとを用いて多型部位を含む部分 DNA 領域を増幅し、得られた増幅産物における各蛍光物質の標識量を測定して多型を検出する方法を挙げることができる。尚、ここでのアンチセンスプライマーを例えばビオチンで標識しておけば、ビオチンとアビジンとの特異的な結合を利用して増幅産物の分離を行うことができる。

15

多型解析用核酸の標識に用いられる標識物質としては ^{32}P などの放射性同位元素、フルオレセインイソチオシアネート、テトラメチルローダミンイソチオシアネート、テキサスレッドなどの蛍光物質を例示でき、標識方法としてはアルカリフォスファターゼ及び T4 ポリヌクレオチドキナーゼを用いた 5' 末端標識法、T4 DNA ポリメラーゼや Klenow 断片を用いた 3' 末端標識法、ニックトランスレーション法、ランダムプライマー法 (Molecular Cloning, Third Edition, Chapter 9, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York) などを例示できる。

以上の多型解析用核酸を不溶性支持体に固定化した状態で用いることもできる。

25 固定化に使用する不溶性支持体をチップ状、ビーズ状などに加工しておけば、こ

れら固定化核酸を用いて多型の解析をより簡便に行うことができる。

核酸試料は、被験者の血液、皮膚細胞、粘膜細胞、毛髪等から公知の抽出方法、精製方法を用いて調製することができる。多型解析対象の遺伝子を含むものであれば、任意の長さのゲノム DNA を核酸試料として用いることができる。また、必ずしも解析対象の遺伝子のすべてが一の核酸上に存在する核酸試料を用いる必要はない。即ち、本発明の核酸試料としては、解析対象の遺伝子のすべてが一の核酸上に存在しているもの、解析対象の遺伝子が二以上の核酸上に分かれて存在しているもののいずれをも用いることができる。尚、核酸試料において解析対象の遺伝子が完全な状態（即ち、遺伝子の全長が存在する状態）でなくても、少なくとも解析される多型部位が存在している限りにおいて断片的、部分的な状態であってもよい。

各遺伝子多型の解析は遺伝子多型ごとに、又は複数若しくは全部を同時に行う。前者の場合としては、例えば被験者から得た核酸試料を解析対象の多型の数に合わせて分注し、各多型の解析を個別に行う。後者の場合としては、例えば DNA チップまたはマイクロアレイによって行うことができる。尚、ここでいう同時とは解析過程のすべての操作が同時に行われることのみを意味するのではなく、一部の操作（例えば、核酸増幅操作、プローブのハイブリダイズ、又は検出）が同時に行われる場合も含む。

解析対象の遺伝子の転写産物である mRNA を利用して各遺伝子の多型を解析することもできる。例えば、被験者の血液、尿等から解析対象である遺伝子の mRNA を抽出、精製した後、ノーザンブロット法 (Molecular Cloning, Third Edition, 7.42, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York)、ドットブロット法 (M

olecular Cloning, Third Edition, 7.46, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York)、RT-PCR 法 (Molecular Cloning, Third Edition, 8.46, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York)、DNA チップ (DNA アレイ) を用いた方法などを実行することにより、mRNA を出発材料として多型解析を行うことができる。

5

さらに、上記の多型の中でアミノ酸の変化を伴うものについては、解析対象の遺伝子の発現産物を用いて多型解析を行うこともできる。この場合、多型部位に対応するアミノ酸を含んでいる限り、部分タンパク質、部分ペプチドであっても解析用試料として用いることができる。

10

このような遺伝子の発現産物を用いて解析する方法としては、多型部位のアミノ酸を直接分析する方法、又は立体構造の変化を利用して免疫学的に分析する方法などが挙げられる。前者としては、周知のアミノ酸配列分析法 (エドマン法を利用した方法) を用いることができる。後者としては、多型を構成するいずれかの遺伝子型を有する遺伝子の発現産物に特異的な結合活性を有するモノクローナル抗体又はポリクローナル抗体を用いた、E L I S A 法 (酵素結合免疫吸着定量法)、ラジオイムノアッセイ、免疫沈降法、免疫拡散法等などを用いることができる。

15

20 以上説明した本発明の検出方法を実行することにより得られる多型情報は、冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクの診断に利用することができる。即ち、本発明は以上の検出方法によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び決定された核酸試料の遺伝子型から遺伝的リスクを求める工程を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法も提供する。ここでの遺伝子
25 型の決定は、典型的には、検出対象の多型に関して核酸試料の両アレルがいずれ

の遺伝子型をそれぞれ有するかを決定することである。ApoE(3932T→C)多型が検出対象である場合を例に採れば、典型的には核酸試料におけるアポリポプロテインEの遺伝子型がTT(3932位塩基が両アレル共にTのホモ接合体)、CT(3932位塩基がTのアレルとCのアレルとのヘテロ接合体)、及びCC(3932位塩基が両アレル共にCのホモ接合体)の中のいずれであるかを決定することである。

後述の実施例で得られた結果を考慮すれば、高精度かつ予知確率の高い冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクの診断を可能とするために、例えば ApoE(3932T→C)多型であれば核酸試料の遺伝子型がCC又はTCのいずれかであるか、それとも TT であるかが決定される。同様に、GPIa(1648A→G)多型であれば GG であるか、それとも AG 又は AA のいずれかであるか、TNF α (-863C→A)多型であれば AA 又は CA のいずれかであるか、それとも CC であるか、G-プロテイン β 3(825C→T)多型であれば TT であるか、それとも CT 又は CC のいずれかであるか、ApoC-III(-482C→T)多型であれば TT 又は CT のいずれかであるか、それとも CC であるか、或は TT であるか、それとも CT 又は CC のいずれかであるか、AGT(-6G→A)多型であれば AA 又は GA のいずれかであるか、それとも GG であるか、TSP4(1186G→C)多型であれば CC 又は GC のいずれかであるか、それとも GG であるか、TM(2136C→T)多型であれば TT 又は CT のいずれかであるか、それとも CC であるか、TP0(5713A→G)多型であれば GG であるか、それとも AG 又は AA のいずれかであるか、PAF-AH(994G→T)多型であれば TT 又は GT のいずれかであるか、それとも GG であるか、Eセレクトイン(561A→C)多型であれば CC 又は AC のいずれかであるか、それとも AA であるか、FABP2(2445G→A)であれば AA 又は GA のいずれかであるか、それとも GG であるか、GPIb α (1018C→T)多型であれば TT 又は CT のいずれかであるか、それとも CC であるか、PAI1(-668/4G→5G)多型であれば 5G/5G 又は 4G/5G のいずれかであるか、それとも 4G/4G であるか、PON(584G→A)多型であれば AA 又は GA のい

ずれか、それとも GG であるかが決定される。

冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを診断することにより、冠動脈形成術後に再狭窄を生ずるおそれの程度（生じ易さ）が予測される。即ち、本発明の診断方法によって冠動脈形成術後に再狭窄を生ずるリスクの評価が行える。このような評価を行えることは、事前に適切な治療法の選択を可能とすることから臨床上極めて有意義である。

本発明で得られる再狭窄の発生に関連する遺伝情報を利用して、冠動脈形成術後の再狭窄発生率を低下させることができる。例えば、本発明の診断方法を実施した結果、解析対象の多型が再狭窄の発生リスクを高める遺伝子型であった場合に、当該多型について発症リスクの低い遺伝子型を有する遺伝子を生体内に導入すれば、当該遺伝子の発現によって再狭窄の発生リスクが低減することを期待できる。再狭窄発生リスクの高い遺伝子型を有する遺伝子の mRNA に対するアンチセンス鎖を導入し、当該 mRNA の発現を抑制することによっても同様の効果が期待される。

このような遺伝子等の生体への導入は、例えば遺伝子導入用プラスミド又はウイルスベクターを用いた方法、エレクトロポレーション(Potter, H. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81, 7161-7165(1984))、超音波マイクロバブル(Lawrie, A., et al. Gene Therapy 7, 2023-2027 (2000))、リポフェクション(Feigner, P.L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 84, 7413-7417(1984))、マイクロインジェクション(Graessmann, M. & Graessmann, A., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 73, 366-370(1976))等の方法により行うことができる。これらの方法を利用した遺伝子等の導入は生体に対して直接的(in vivo 法)又は間接的(e

x vivo 法)に行うことができる。

また、予め遺伝子等をコーティングした（遺伝子導入用プラスミドやウイルスベクターに保持させたものなどをコーティングしてもよい）ステント等の器具を用いて冠動脈形成術と同時に、又は冠動脈形成後に以上のような遺伝子導入を行うこともできる。

本発明の第2の局面は、上述した本発明の検出方法又は診断方法に使用されるキット（遺伝子型検出用キット、又は冠動脈形成術後再狭窄診断用キット）を提供する。かかるキットには上記の(1)～(6)の多型からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析するための核酸（多型解析用核酸）が含まれる。他の態様としては上記の(7)～(11)の多型からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析するための核酸（多型解析用核酸）を含んでキットが構築される。更に他の態様としては上記の(12)～(17)の多型からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析するための核酸（多型解析用核酸）を含んでキットが構築される。更に他の態様としては上記の(18)～(22)の多型からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析するための核酸（多型解析用核酸）を含んでキットが構築される。

多型解析用核酸は、それが適用される解析方法（上述したアリル特異的核酸等を用いたPCR法を利用する方法、PCR-RFLP法、PCR-SSCP、TaqMan-PCR法、Invader法等）において、解析対象の多型部分を含むDNA領域又はそれに対応するmRNAを特異的に増幅できるもの（プライマー）又は特異的に検出できるもの（プローブ）として設計される。以下に本発明において提供されるキットの具体例を示す。

以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる

遺伝子型検出用キット、

(1) 3932 位塩基が T であるアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は 3932 位塩基が C であるアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、

5 (2) 1648 位塩基が A であるグリコプロテイン Ia 遺伝子の 1648 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は 1648 位塩基が G であるグリコプロテイン Ia 遺伝子の 1648 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、

(3) -863 位塩基が C である腫瘍壊死因子 α 遺伝子の -863 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は -863 位塩基が A である腫瘍壊死因子 α
10 遺伝子の -863 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、

(4) 825 位塩基が C である G-プロテイン β 3 サブユニット遺伝子の 825 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は 825 位塩基が T である G-プロテイン β 3 サブユニット遺伝子の 825 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、

15 (5) -482 位塩基が C であるアポリポプロテイン C-III 遺伝子の -482 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は -482 位塩基が T であるアポリポプロテイン C-III 遺伝子の -482 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、及び

(6) -6 位塩基が G であるアンギオテンシノーゲン遺伝子の -6 位塩基を含む部分
20 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は -6 位塩基が A であるアンギオテンシノーゲン遺伝子の -6 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸。

以上では、(1)～(6)からなるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成しているが、(1)～(6)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成してもよい。例えば、(1)～(5)
25 からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比と P 値を考慮して選択される

上位 5 位までの多型を解析するための核酸セット) より二つ以上の核酸を選択してキットを構成したり、(1)、(3)、(4)、及び(5)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位 4 位までの多型を解析するための核酸) より二つ以上の核酸を選択してキットを構成することができる。

5

以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(7) 1186 位塩基が G であるトロンボスポンジン 4 遺伝子の 1186 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は 1186 位塩基が C であるトロンボ
10 ポンジン 4 遺伝子の 1186 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、

(8) -863 位塩基が C である腫瘍壊死因子 α 遺伝子の -863 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は -863 位塩基が A である腫瘍壊死因子 α 遺伝子の -863 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、

(9) 2136 位塩基が C であるトロンボモジュリン遺伝子の 2136 位塩基を含む部分
15 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は 2136 位塩基が T であるトロンボモジュリン遺伝子の 2136 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、

(10) 5713 位塩基が A であるトロンボポイエチン遺伝子の 5713 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は 5713 位塩基が G であるトロンボポ
20 イエチン遺伝子の 5713 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、
及び

(11) 994 位塩基が G である血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の 99
4 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は 994 位塩基が T
である血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の 994 位塩基を含む部分 DN
A 領域に相補的な配列を有する核酸。

25 以上では、(7)～(11)からなるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを

構成しているが、(7)～(11)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成してもよい。例えば、(7)～(10)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、

5 (7)～(9)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位3位までの多型を解析するための核酸）より二つ以上の核酸を選択してキットを構成することができる。

以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

10

(12)561位塩基がAであるE-セレクトイン遺伝子の561位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は561位塩基がCであるE-セレクトイン遺伝子の561位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(13)2445位塩基がGである脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の2445位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は2445位塩基がAである脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の2445位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

15

(14)1018位塩基がCであるグリコプロテイン1b α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は1018位塩基がTであるグリコプロテイン1b α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

20

(15)-668位から3'方向に連続して4個のGが存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の該配列部分を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は-668位から3'方向に連続して5個のGが存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の該配列部分を含む部分DNA領域に相補的な

25

配列を有する核酸、

(16) 584 位塩基が G であるパラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は 584 位塩基が A であるパラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、及び

- 5 (17) 3932 位塩基が T であるアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は 3932 位塩基が C であるアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸。

- 10 以上では、(12)～(17)からなるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成しているが、(12)～(17)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成してもよい。例えば、(12)～(16)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 5 位までの多型を解析するための核酸）より二つ以上の核酸を選択してキットを構成したり、(12)～(15)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 4 位までの核酸）より二つ以上の核酸を選択してキットを構成することができる。
- 15

以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

- (18)-668 位から 3' 方向に連続して 4 個の G が存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の該配列部分を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は-668 位から 3' 方向に連続して 5 個の G が存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の該配列部分を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸
- 20

- (19)-482 位塩基が C であるアポリポプロテイン C-III 遺伝子の-482 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は-482 位塩基が T であるアポリ
- 25

ポプロテイン C-III 遺伝子の -482 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、

- (20) 584 位塩基が G であるパラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は 584 位塩基が A であるパラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、

(21) 1018 位塩基が C であるグリコプロテイン Ib α 遺伝子の 1018 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は 1018 位塩基が T であるグリコプロテイン Ib α 遺伝子の 1018 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、及び

- (22) 3932 位塩基が T であるアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は 3932 位塩基が C であるアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸。

- 以上では、(18)～(22)からなるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成しているが、(18)～(22)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成してもよい。例えば、(18)～(21)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 4 位までの多型を解析するための核酸）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(18)～(20)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 3 位までの多型を解析するための核酸）より二つ以上の核酸を選択してキットを構成することができる。

以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

- (1) 核酸試料中のアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基が T である場合に

のみ、該アポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基が C である場合にのみ、該アポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

5 (2)核酸試料中のグリコプロテイン Ia 遺伝子の 1648 位塩基が A である場合にのみ、該グリコプロテイン Ia 遺伝子の 1648 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のグリコプロテイン Ia 遺伝子の 1648 位塩基が G である場合にのみ、該グリコプロテイン Ia 遺伝子の 1648 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

10 (3)核酸試料中の腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863 位塩基が C である場合にのみ、該腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中の腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863 位塩基が A である場合にのみ、該腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

15 (4)核酸試料中の G-プロテイン $\beta 3$ サブユニット遺伝子の 825 位塩基が C である場合にのみ、該 G-プロテイン $\beta 3$ サブユニット遺伝子の 825 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中の G-プロテイン $\beta 3$ サブユニット遺伝子の 825 位塩基が T である場合にのみ、該 G-プロテイン $\beta 3$ サブユニット遺伝子の 825 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

20 (5)核酸試料中のアポリポプロテイン C-III 遺伝子の-482 位塩基が C である場合にのみ、該アポリポプロテイン C-III 遺伝子の-482 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のアポリポプロテイン C-III 遺伝子の-482 位塩基が T である場合にのみ、該アポリポプロテイン C-III 遺伝子の-482 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計

された核酸セット、及び

(6)核酸試料中のアンギオテンシノーゲン遺伝子の-6 位塩基が G である場合にのみ、該アンギオテンシノーゲン遺伝子の-6 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のアンギオテンシノー

5 ゲン遺伝子の-6 位塩基が A である場合にのみ、該アンギオテンシノーゲン遺伝子の-6 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット。

以上では、(1)～(6)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(1)～(6)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例

10 えば、(1)～(5)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比と P 値を考慮して選択される上位 5 位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(1)、(3)、(4)、及び(5)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 4 位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することがで

15 きる。

以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(7)核酸試料中のトロンボスポンジン 4 遺伝子の 1186 位塩基が G である場合に

20 のみ、該トロンボスポンジン 4 遺伝子の 1186 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のトロンボスポンジン 4 遺伝子の 1186 位塩基が C である場合にのみ、該トロンボスポンジン 4 遺伝子の 1186 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(8)核酸試料中の腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863 位塩基が C である場合にのみ、

25 該腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅する

ように設計された核酸セット、又は核酸試料中の腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863 位塩基が A である場合にのみ、該腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

5 (9)核酸試料中のトロンボモジュリン遺伝子の 2136 位塩基が C である場合にのみ、該トロンボモジュリン遺伝子の 2136 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のトロンボモジュリン遺伝子の 2136 位塩基が T である場合にのみ、該トロンボモジュリン遺伝子の 2136 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

10 (10)核酸試料中のトロンボポイエチン遺伝子の 5713 位塩基が A である場合にのみ、該トロンボポイエチン遺伝子の 5713 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のトロンボポイエチン遺伝子の 5713 位塩基が G である場合にのみ、該トロンボポイエチン遺伝子の 5713 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、及び

15 (11)核酸試料中の血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の 994 位塩基が G である場合にのみ、該血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の 994 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中の血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の 994 位塩基が T である場合にのみ、該血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の 994 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット。

20 以上では、(7)～(11)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(7)～(11)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(7)～(10)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 4 位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択して
25 ャットを構成したり、(7)～(9)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比

が上位 3 位までの多型を解析するための核酸セット) より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含
5 んでなる遺伝子型検出用キット、

(12) 核酸試料中の E-セレクトイン遺伝子の 561 位塩基が A である場合にのみ、該 E-セレクトイン遺伝子の 561 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中の E-セレクトイン遺伝子の 561 位塩基が C
10 である場合にのみ、該 E-セレクトイン遺伝子の 561 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(13) 核酸試料中の脂肪酸結合タンパク質 2 遺伝子の 2445 位塩基が G である場合にのみ、該脂肪酸結合タンパク質 2 遺伝子の 2445 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中の脂肪酸結合タン
15 パク質 2 遺伝子の 2445 位塩基が A である場合にのみ、該脂肪酸結合タンパク質 2 遺伝子の 2445 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(14) 核酸試料中のグリコプロテイン 1b α 遺伝子の 1018 位塩基が C である場合にのみ、該グリコプロテイン 1b α 遺伝子の 1018 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のグリコプロ
20 テイン 1b α 遺伝子の 1018 位塩基が T である場合にのみ、該グリコプロテイン 1b α 遺伝子の 1018 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(15) 核酸試料中のプラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子において -668 位から 3' 方向に G が 4 個連続して存在する場合にのみ、プラスミノーゲン活
25 性化因子インヒビター 1 遺伝子の該配列部分を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅

するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のプラスミノーゲン活性化因子インヒター-1 遺伝子において-668 位から 3' 方向に G が 5 個連続して存在する場合にのみ、該プラスミノーゲン活性化因子インヒター-1 遺伝子の該配列部分を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

5 (16)核酸試料中のパラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基が G である場合にのみ、該パラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のパラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基が A である場合にのみ、該パラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、及び

10 (17)核酸試料中のアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基が T である場合にのみ、アポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基が C である場合にのみ、該アポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット。

15 以上では、(12)～(17)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(12)～(17)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(12)～(16)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 5 位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択し
20 てキットを構成したり、(12)～(15)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 4 位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

 以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含
25 んでなる遺伝子型検出用キット、

(18) 核酸試料中のプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1 遺伝子において
-668 位から 3' 方向に G が 4 個連続して存在する場合にのみ、プラスミノーゲン活
性化因子インヒビター1 遺伝子の該配列部分を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅
するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のプラスミノーゲン活性化因
5 子インヒビター1 遺伝子において-668 位から 3' 方向に G が 5 個連続して存在する
場合にのみ、該プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1 遺伝子の該配列部分
を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(19) 核酸試料中のアポリポプロテイン C-III 遺伝子の-482 位塩基が C である場
合にのみ、該アポリポプロテイン C-III 遺伝子の-482 位塩基を含む部分 DNA 領域
10 を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のアポリポプ
ロテイン C-III 遺伝子の-482 位塩基が T である場合にのみ、該アポリポプロテ
イン C-III 遺伝子の-482 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計
された核酸セット、

(20) 核酸試料中のパラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基が G である場合にのみ、
15 該パラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅する
ように設計された核酸セット、又は核酸試料中のパラオキシナーゼ遺伝子の 584
位塩基が A である場合にのみ、該パラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基を含む部
分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(21) 核酸試料中のグリコプロテイン Ib α 遺伝子の 1018 位塩基が C である場合
20 にのみ、該グリコプロテイン Ib α 遺伝子の 1018 位塩基を含む部分 DNA 領域を特
異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のグリコプロテ
イン Ib α 遺伝子の 1018 位塩基が T である場合にのみ、該グリコプロテイン Ib α 遺
伝子の 1018 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸
セット、及び

25 (22) 核酸試料中のアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基が T である場合に

のみ、該アポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基が C である場合にのみ、該アポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット。

- 5 以上では、(18)～(22)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(18)～(22)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(18)～(21)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 4 位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択し
- 10 てキットを構成したり、(18)～(20)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 3 位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

- 以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含ん
- 15 でなる遺伝子型検出用キット、

- (1)アポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、3932 位塩基が T であるアポリポプロテイン E 遺伝子において 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は 3932 位塩基が C であるアポリポ
- 20 プロテイン E 遺伝子において 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、アポリポプロテイン E 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

- (2)グリコプロテイン Ia 遺伝子の 1648 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増
- 25 幅するように設計された核酸セットであって、1648 位塩基が A であるグリコプロ

テイン Ia 遺伝子において 1648 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は 1648 位塩基が G であるグリコプロテイン Ia 遺伝子において 1648 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、グリコプロテイン Ia 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(3) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の -863 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、-863 位塩基が C である腫瘍壊死因子 α 遺伝子において -863 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマー及び／又は -863 位塩基が A である腫瘍壊死因子 α 遺伝子において -863 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、腫瘍壊死因子 α 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(4) G-プロテイン $\beta 3$ サブユニット遺伝子の 825 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、825 位塩基が C である G-プロテイン $\beta 3$ サブユニット遺伝子において 825 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は 825 位塩基が T である G-プロテイン $\beta 3$ サブユニット遺伝子において 825 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、G-プロテイン $\beta 3$ サブユニット遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(5) アポリポプロテイン C-III 遺伝子の -482 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、-482 位塩基が C であるアポリポプロテイン C-III 遺伝子において -482 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は -482 位塩基が T である

アポリポプロテイン C-III 遺伝子において-482 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、アポリポプロテイン C-III 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、及び

- 5 (6) アンジオテンシノーゲン遺伝子の-6 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、-6 位塩基が G であるアンジオテンシノーゲン遺伝子において-6 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマー及び／又は-6 位塩基が A であるアンジオテンシノーゲン遺伝子において-6 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的に
- 10 にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、アンジオテンシノーゲン遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、からなる核酸セット。

以上では、(1)～(6)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(1)～(6)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例

15 えば、(1)～(5)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比と P 値を考慮して選択される上位 5 位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(1)、(3)、(4)、及び(5)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 4 位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することがで

20 きる。

以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

- 25 (7) トロンボスポンジン 4 遺伝子の 1186 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に

増幅するように設計された核酸セットであって、1186 位塩基が G であるトロンボスポンジン 4 遺伝子において 1186 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は 1186 位塩基が C であるトロンボスポンジン 4 遺伝子において 1186 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的に

5 ハイブリダイズするセンスプライマーと、トロンボスポンジン 4 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(8) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の -863 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、-863 位塩基が C である腫瘍壊死因子 α

10 遺伝子において -863 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマー及び／又は -863 位塩基が A である腫瘍壊死因子 α 遺伝子において -863 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、腫瘍壊死因子 α 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、からなる核酸セット、

15 (9) トロンボモジュリン遺伝子の 2136 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、2136 位塩基が C であるトロンボモジュリン遺伝子において 2136 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は 2136 位塩基が T であるトロンボモジュリン遺伝子において 2136 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリ

20 リダイズするセンスプライマーと、トロンボモジュリン遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(10) トロンボポイエチン遺伝子の 5713 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、5713 位塩基が A であるトロンボポイエチン遺伝子において 5713 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイ

25 ブリダイズするセンスプライマー及び／又は 5713 位塩基が G であるトロンボポイ

エチン遺伝子において 5713 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、トロンボポイエチン遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、及び

- 5 (11)血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の 994 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、994 位塩基が G である血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子において 994 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は 994 位塩基が T である血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子において
- 10 994 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット。

- 以上では、(7)～(11)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(7)～(11)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(7)～(10)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 4 位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(7)～(9)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 3 位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セット
- 15 20 を選択してキットを構成することができる。

以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

- (12)E-セレクトイン遺伝子の 561 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、561 位塩基が A である E-セレクトイン遺伝
- 25

子において 561 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマー及び／又は 561 位塩基が C である E-セレクトイン遺伝子において 561 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、E-セレクトイン遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(13) 脂肪酸結合タンパク質 2 遺伝子の 2445 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、2445 位塩基が G である脂肪酸結合タンパク質 2 遺伝子において 2445 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は 2445 位塩基が A である脂肪酸結合タンパク質 2 遺伝子において 2445 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、脂肪酸結合タンパク質 2 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(14) グリコプロテイン 1b α 遺伝子の 1018 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、1018 位塩基が C であるグリコプロテイン 1b α 遺伝子において 1018 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は 1018 位塩基が T であるグリコプロテイン 1b α 遺伝子において 1018 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、グリコプロテイン 1b α 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(15) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の -668 位における多型部分を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された一組のプライマーと、並びに -668 位から 3' 方向に G が 4 個連続して存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子において該配列部分を含む部分 DNA 領域、に対して

特異的にハイブリダイズするプローブ及び／又は-668 位から 3' 方向に G が 5 個連続して存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター-1 遺伝子において該配列部分を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするプローブと、からなる核酸セット、

- 5 (16) パラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、584 位塩基が G であるパラオキシナーゼ遺伝子において 584 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は 584 位塩基が A であるパラオキシナーゼ遺伝子において 584 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、パラオキシナーゼ遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、及び
- 10

- (17) アポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、3932 位塩基が T であるアポリポプロテイン E 遺伝子において 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は 3932 位塩基が C であるアポリポプロテイン E 遺伝子において 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、アポリポプロテイン E 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット。
- 15

- 20 以上では、(12)～(17)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(12)～(17)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(12)～(16)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 5 位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択して
- 25
- てキットを構成したり、(12)～(15)からなるグループ（後述の実施例においてオ

ッズ比が上位 4 位までの多型を解析するための核酸セット) より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

以下の (18) ~ (22) からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(18) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の -668 位における多型部分を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された一組のプライマーと、並びに -668 位から 3' 方向に G が 4 個連続して存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子において該配列部分を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするプローブ及び/又は -668 位から 3' 方向に G が 5 個連続して存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子において該配列部分を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするプローブと、からなる核酸セット、

(19) アポリポrotein C-III 遺伝子の -482 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、-482 位塩基が C であるアポリポrotein C-III 遺伝子において -482 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び/又は -482 位塩基が T であるアポリポrotein C-III 遺伝子において -482 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、アポリポrotein C-III 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(20) パラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、584 位塩基が G であるパラオキシナーゼ遺伝子において 584 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び/又は 584 位塩基が A であるパラオキシナーゼ

遺伝子において 584 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、パラオキシナーゼ遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(21)グリコプロテイン lb α 遺伝子の 1018 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、1018 位塩基が C であるグリコ
5 プロテイン lb α 遺伝子において 1018 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は 1018 位塩基が T であるグリコプロテイン lb α 遺伝子において 1018 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、グリコプロテイン lb α 遺伝子の
10 一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、及び

(22)アポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、3932 位塩基が T であるアポリポ
プロテイン E 遺伝子において 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的に
15 ハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は 3932 位塩基が C であるアポリポプロテイン E 遺伝子において 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、アポリポプロテイン E 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット。

20 以上では、(18)～(22)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(18)～(22)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。
例えば、(18)～(21)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 4 位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択し
25 てキットを構成したり、(18)～(20)からなるグループ（後述の実施例においてオ

ツズ比が上位 3 位までの多型を解析するための核酸セット) より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

以下の (1) ~ (6) からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(1) 3932 位塩基が T であるアポリポプロテイン E 遺伝子のアンチセンス鎖において 3932 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 1 の標識物質で標識された第 1 核酸と、3932 位塩基が C であるアポリポプロテイン E 遺伝子のアンチセンス鎖において 3932 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 2 の標識物質で標識された第 2 核酸と、及びアポリポプロテイン E 遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第 1 核酸 / 又は前記第 2 核酸とともに使用されてアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅することが可能な第 3 核酸と、からなる核酸セット、

(2) 1648 位塩基が A であるグリコプロテイン Ia 遺伝子のアンチセンス鎖において 1648 位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 1 の標識物質で標識された第 1 核酸と、1648 位塩基が G であるグリコプロテイン Ia 遺伝子のアンチセンス鎖において 1648 位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 2 の標識物質で標識された第 2 核酸と、及びグリコプロテイン Ia 遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第 1 核酸 / 又は前記第 2 核酸とともに使用されてグリコプロテイン Ia 遺伝子の 1648 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅することが可能な第 3 核酸と、からなる核酸セット、

(3) -863 位塩基が C である腫瘍壊死因子 α 遺伝子のセンス鎖において -863 位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 1 の標識物質で標

識された第 1 核酸と、-863 位塩基が A である腫瘍壊死因子 α 遺伝子のセンス鎖において-863 位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 2 の標識物質で標識された第 2 核酸と、及び腫瘍壊死因子 α 遺伝子のアンチセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第 1 核酸／又は前記第 2 核酸とともに使用されて腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅することが可能な第 3 核酸と、からなる核酸セット、

(4) 825 位塩基が C である G-プロテイン $\beta 3$ サブユニット遺伝子のアンチセンス鎖において 825 位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 1 の標識物質で標識された第 1 核酸と、825 位塩基が T である G-プロテイン $\beta 3$ サブユニット遺伝子のアンチセンス鎖において 825 位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 2 の標識物質で標識された第 2 核酸と、及び G-プロテイン $\beta 3$ サブユニット遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第 1 核酸／又は前記第 2 核酸とともに使用されて G-プロテイン $\beta 3$ サブユニット遺伝子の 825 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅することが可能な第 3 核酸と、からなる核酸セット、

(5)-482 位塩基が C であるアポリポプロテイン C-III 遺伝子のアンチセンス鎖において-482 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 1 の標識物質で標識された第 1 核酸と、-482 位塩基が T であるアポリポプロテイン C-III 遺伝子のアンチセンス鎖において-482 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 2 の標識物質で標識された第 2 核酸と、及びアポリポプロテイン C-III 遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第 1 核酸／又は前記第 2 核酸とともに使用されてアポリポプロテイン C-III 遺伝子の-482 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅することが可能な第 3 核酸と、からなる核酸セット、及び

(6)-6 位塩基が G であるアンギオテンシノーゲン遺伝子のセンス鎖において-6

位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質
で標識された第1核酸と、-6位塩基がAであるアンギオテンシノーゲン遺伝子の
センス鎖において-6位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし
且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びアンギオテンシノーゲン遺伝
5 子のアンチセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1
核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてアンギオテンシノーゲン遺伝子の-6
位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる
核酸セット。

以上では、(1)～(6)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキ
10 ャットを構成しているが、(1)～(6)の二つ以上を任意に選択してグループとし、か
かるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例
えば、(1)～(5)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比とP値を考慮
して選択される上位5位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上
の核酸セットを選択してキットを構成したり、(1)、(3)、(4)、及び(5)からなる
15 グループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するた
めの核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することがで
きる。

以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含
20 んでなる遺伝子型検出用キット、

(7)1186位塩基がGであるトロンボスポンジン4遺伝子のアンチセンス鎖にお
いて1186位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイ
ズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、1186位塩基がCであるトロン
ボスポンジン4遺伝子のアンチセンス鎖において1186位塩基に対応する塩基を含
25 む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識され

た第 2 核酸と、及びトロンボスポンジン 4 遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第 1 核酸／又は前記第 2 核酸とともに使用されてトロンボスポンジン 4 遺伝子の 1186 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅することが可能な第 3 核酸と、からなる核酸セット、

- 5 (8)-863 位塩基が C である腫瘍壊死因子 α 遺伝子のセンス鎖において-863 位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 1 の標識物質で標識された第 1 核酸と、-863 位塩基が A である腫瘍壊死因子 α 遺伝子のセンス鎖において-863 位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 2 の標識物質で標識された第 2 核酸と、及び腫瘍壊死因子 α 遺伝子のアンチセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第 1 核酸／又は前記第 2 核酸とともに使用されて腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863 位塩基を含む部分 DN
10 A 領域を特異的に増幅することが可能な第 3 核酸と、からなる核酸セット、

- (9)2136 位塩基が C であるトロンボモジュリン遺伝子のアンチセンス鎖において 2136 位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 1 の標
15 識物質で標識された第 1 核酸と、2136 位塩基が T であるトロンボモジュリン遺伝子のアンチセンス鎖において 2136 位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 2 の標識物質で標識された第 2 核酸と、及びトロンボモジュリン遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第 1 核酸／又は前記第 2 核酸とともに使用されてトロンボモジュリン遺伝子の 213
20 6 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅することが可能な第 3 核酸と、からなる核酸セット、

- (10)5713 位塩基が A であるトロンボポイエチン遺伝子のアンチセンス鎖において 5713 位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 1 の標識物質で標識された第 1 核酸と、5713 位塩基が G であるトロンボポイエチン遺伝
25 子のアンチセンス鎖において 5713 位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイ

ブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びトロンボポイエチン遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてトロンボポイエチン遺伝子の 571 3 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、及び

(11) 994 位塩基が G である血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子のアンチセンス鎖において 994 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、994 位塩基が T である血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子のアンチセンス鎖において 994 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及び血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されて血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の 994 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット。

以上では、(7)～(11)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(7)～(11)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(7)～(10)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(7)～(9)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位3位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含

んでなる遺伝子型検出用キット、

(12) 561 位塩基が A である E-セレクトイン遺伝子のセンス鎖において 561 位塩基
に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 1 の
標識物質で標識された第 1 核酸と、561 位塩基が C である E-セレクトイン遺伝子の
5 センス鎖において 561 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的に
ハイブリダイズし且つ第 2 の標識物質で標識された第 2 核酸と、及び E-セレクト
イン遺伝子のアンチセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前
記第 1 核酸／又は前記第 2 核酸とともに使用されて E-セレクトイン遺伝子の 561 位
塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅することが可能な第 3 核酸と、からなる
10 核酸セット、

(13) 2445 位塩基が G である脂肪酸結合タンパク質 2 遺伝子のアンチセンス鎖に
おいて 2445 位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 1
の標識物質で標識された第 1 核酸と、2445 位塩基が A である脂肪酸結合タンパク
質 2 遺伝子のアンチセンス鎖において 2445 位塩基を含む部分領域、に対して特異
15 的にハイブリダイズし且つ第 2 の標識物質で標識された第 2 核酸と、及び脂肪酸
結合タンパク質 2 遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズ
し且つ前記第 1 核酸／又は前記第 2 核酸とともに使用されて脂肪酸結合タンパク
質 2 遺伝子の 2445 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅することが可能な第
3 核酸と、からなる核酸セット、

(14) 1018 位塩基が C であるグリコプロテイン 1b α 遺伝子のアンチセンス鎖に
おいて 1018 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダ
イズし且つ第 1 の標識物質で標識された第 1 核酸と、1018 位塩基が T であるグリ
コプロテイン 1b α 遺伝子のアンチセンス鎖において 1018 位塩基に対応する塩基
を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 2 の標識物質で標識
20 された第 2 核酸と、及びグリコプロテイン 1b α 遺伝子のセンス鎖の一部領域に対

して特異的にハイブリダイズし且つ前記第 1 核酸／又は前記第 2 核酸とともに使用されてグリコプロテイン lb α 遺伝子の 1018 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅することが可能な第 3 核酸と、からなる核酸セット、

(15) プラスミノージェン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の -668 位における多型部分を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された一組の核酸（第 1 核酸及び第 2 核酸）と、-668 位から 3' 方向に G が 4 個連続して存在するプラスミノージェン活性化因子インヒビター 1 遺伝子を鋳型とし且つ前記一組の核酸を用いて増幅される核酸に対して特異的にハイブリダイズする第 3 核酸と、及び -668 位から 3' 方向に G が 5 個連続して存在するプラスミノージェン活性化因子インヒビター 1 遺伝子を鋳型とし且つ前記一組の核酸を用いて増幅される核酸に対して特異的にハイブリダイズする第 4 核酸と、からなる核酸セット、

(16) 584 位塩基が G であるパラオキシナーゼ遺伝子のアンチセンス鎖において 584 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 1 の標識物質で標識された第 1 核酸と、584 位塩基が A であるパラオキシナーゼ遺伝子のアンチセンス鎖において 584 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 2 の標識物質で標識された第 2 核酸と、及びパラオキシナーゼ遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第 1 核酸／又は前記第 2 核酸とともに使用されてパラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅することが可能な第 3 核酸と、からなる核酸セット、及び

(17) 3932 位塩基が T であるアポリポプロテイン E 遺伝子のアンチセンス鎖において 3932 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 1 の標識物質で標識された第 1 核酸と、3932 位塩基が C であるアポリポプロテイン E 遺伝子のアンチセンス鎖において 3932 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 2 の標識物質で標識され

た第2核酸と、及びアポリポプロテインE遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット。

- 5 以上では、(12)～(17)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(12)～(17)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(12)～(16)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位5位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択し
- 10 てキットを構成したり、(12)～(15)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

- 以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含
- 15 んでなる遺伝子型検出用キット、

- (18)プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の-668位における多型部分を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された一組の核酸（第1核酸及び第2核酸）と、-668位から3'方向にGが4個連続して存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子を鋳型とし且つ前記一組の核酸を用い
- 20 て増幅される核酸に対して特異的にハイブリダイズする第3核酸と、及び-668位から3'方向にGが5個連続して存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子を鋳型とし且つ前記一組の核酸を用いて増幅される核酸に対して特異的にハイブリダイズする第4核酸と、からなる核酸セット、

- (19)-482位塩基がCであるアポリポプロテインC-III遺伝子のアンチセンス鎖
- 25 において-482位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリ

ダイズし且つ第 1 の標識物質で標識された第 1 核酸と、-482 位塩基が T であるアポリポプロテイン C-III 遺伝子のアンチセンス鎖において-482 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 2 の標識物質で標識された第 2 核酸と、及びアポリポプロテイン C-III 遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第 1 核酸／又は前記第 2 核酸とともに使用されてアポリポプロテイン C-III 遺伝子の-482 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅することが可能な第 3 核酸と、からなる核酸セット、

(20) 584 位塩基が G であるパラオキシナーゼ遺伝子のアンチセンス鎖において 584 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 1 の標識物質で標識された第 1 核酸と、584 位塩基が A であるパラオキシナーゼ遺伝子のアンチセンス鎖において 584 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 2 の標識物質で標識された第 2 核酸と、及びパラオキシナーゼ遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第 1 核酸／又は前記第 2 核酸とともに使用されてパラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅することが可能な第 3 核酸と、からなる核酸セット、

(21) 1018 位塩基が C であるグリコプロテイン Ib α 遺伝子のアンチセンス鎖において 1018 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 1 の標識物質で標識された第 1 核酸と、1018 位塩基が T であるグリコプロテイン Ib α 遺伝子のアンチセンス鎖において 1018 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 2 の標識物質で標識された第 2 核酸と、及びグリコプロテイン Ib α 遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第 1 核酸／又は前記第 2 核酸とともに使用されてグリコプロテイン Ib α 遺伝子の 1018 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅することが可能な第 3 核酸と、からなる核酸セット、及び

(22) 3932 位塩基が T であるアポリポプロテイン E 遺伝子のアンチセンス鎖において 3932 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 1 の標識物質で標識された第 1 核酸と、3932 位塩基が C であるアポリポプロテイン E 遺伝子のアンチセンス鎖において 3932 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 2 の標識物質で標識された第 2 核酸と、及びアポリポプロテイン E 遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第 1 核酸／又は前記第 2 核酸とともに使用されてアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅することが可能な第 3 核酸と、からなる核酸セット。

- 10 以上では、(18)～(22)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(18)～(22)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(18)～(21)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 4 位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択し
- 15 てキットを構成したり、(18)～(20)からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 3 位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

以上のキットにおいては、キットの使用方法に応じた一又は二以上の試薬（バッファ、反应用試薬、検出用試薬など）などを組み合わせてもよい。

以下、実施例を用いて本発明をより詳細に説明する。

<実施例 1> 遺伝子多型の選択

PubMed[National Center for Biological Information (NCBI)], Online Mendelian inheritance in Men (NCBI), Single Nucleotide Polymorphism (NCBI)な

25

どの数種類の公的データベースを用いて、今までに報告された遺伝子の中から血管生物学、血小板・白血球生物学、凝固線溶系、脂質・糖・その他の代謝因子などの総合的側面から冠動脈硬化、冠動脈攣縮、高血圧、糖尿病、高脂血症などとの関連が推定される 71 遺伝子を抜粋した。さらにこれらの遺伝子に存在する多型の中でプロモーター領域やエクソンに存在するもの、あるいはスプライスドナー部位やアクセプター部位に位置し、遺伝子産物の機能変化との関連が予想されるものを中心に 112 多型を選択した（図 1 及び図 2）。

<実施例 2> 遺伝子多型の決定

10 対象は1998年7月から2001年12月の間に冠動脈形成術（バルーン拡張術またはステント挿入）のために入院した日本人1869例（男性1313例、女性556例）である。バルーン拡張術を行った冠動脈狭窄病変1390箇所（男性910箇所、女性480箇所）およびステント挿入を行った1001箇所（男性710箇所、女性291箇所）について検討した。経過観察の冠動脈造影は冠動脈形成術後6か月で行った。バルーン拡張術後の急性閉塞あるいは亜急性ステント内血栓を生じた冠動脈狭窄病変は解析から除外した。定量的冠動脈計測は拡張末期で行い、再狭窄は冠動脈形成術を行った部位の最小血管内径狭窄が50%以上と定義した。

それぞれの対象から静脈血7mLを50mmol/L EDTA-2Naを含むチューブに採血し、ゲノムDNAをDNA抽出キット（Qiagen, Chatsworth, CA）を用いて抽出した。一塩基多型の遺伝子型の決定は蛍光・発光法によるアリル特異的プライマー・プローブ測定システム（東洋紡ジーンアナリシス、敦賀、日本）により行った（図 3 及び図 4 を参照）。多型部位を含むDNA断片は5'末端にフルオレセインイソチオシオネート（fluorescein isothiocyanate: FITC）またはテキサスレッド（Texas red: TxR）で標識した2種類のアリル特異的センス（またはアンチセンス）プライマ

ーと5'末端をビオチンで標識したアンチセンス（またはセンス）プライマーを用いてpolymerase chain reaction (PCR) により増幅した。また別法として、多型部位を含むDNA断片は2種類のアリルト異的センス（またはアンチセンス）プライマーと5'末端をビオチンで標識したアンチセンス（またはセンス）プライマーを用いて、またはセンスプライマーと5'末端をビオチンで標識したアンチセンスプライマーを用いてPCRにより増幅した。反応溶液（25mL）には20ngのDNA、5pmolの各プライマー、0.2mmol/Lの各デオキシヌクレオシド三リン酸、1-4 mmol/Lの塩化マグネシウム、1UのDNAポリメラーゼ（rTaq or KODplus; 東洋紡、大阪、日本）を含み、それぞれのDNAポリメラーゼ緩衝液を用いた。増幅プロトコールは初期変性が95℃で5分、35-45サイクルで変性が95℃で30秒、アニーリングが55-67.5℃で30秒、伸張が72℃で30秒、そして最終伸張が72℃で2分とした。

蛍光法による遺伝子型の決定では、増幅したDNA を96穴プレートの各ウェルでストレプトアビジン結合磁気ビーズを含む溶液中で室温インキュベートした。このプレートを磁気スタンド上に置き、各ウェルから上清を採取し、0.01M NaOHを含む96穴プレートの各ウェルに移した後、マイクロプレートリーダーによりFITCは励起・蛍光波長が485nmと538nm、TxRは励起・蛍光波長が584nmと612 nmで蛍光を測定した。また発光法による遺伝子型の決定では、増幅したDNA を0.3M NaOHで変性させ、96穴プレートの各ウェルの底面に固定したいずれかのアリルト異的補足プローブと35-40 %ホルムアミドを含むハイブリダイゼーション緩衝液で37℃、30分間ハイブリダイゼーションを行った。ウェルを十分に洗浄した後、アルカリフォスファターゼ結合ストレプトアビジンを各ウェルに加え、プレートを37℃、15分間振盪した。ウェルを再度洗浄し、0.8mM 2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium (monosodium salt)と0.4mM 5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate p-toluidine saltを含む溶液を加えた

後、450nmでの吸光度を測定した。

本方法による遺伝子型決定の精度を確認するために、50人のDNAサンプルを無作為に選びPCR-制限酵素断片長多型法またはPCR産物の直接塩基配列決定法を行った。いずれのサンプルにおいてもアリル特異的プライマー・プローブ測定システムにより決定された遺伝子型はPCR-制限酵素断片長多型法またはDNA塩基配列決定法によって決定されたものと同一であった。

尚、以下の関連解析における統計解析は次のように行った。臨床データは再狭窄病変と非再狭窄病変との間でunpaired Student's t test または Mann-Whitney U testを用いて比較した。定性的データは chi-square testで検定した。アリル頻度は gene counting methodにより推定し、Hardy-Weinberg平衡から逸脱しているかどうかはchi-square test によって検定した。本発明者らは危険因子を補正した多項ロジスティック回帰分析を行った。再狭窄を従属因子とし、年齢、body mass index (BMI)、喫煙状況 (0=非喫煙, 1=喫煙)、代謝因子 (0=糖尿病・高コレステロール血症・高尿酸血症の経歴なし, 1=経歴あり)、各多型の遺伝子型を独立因子とした。それぞれの遺伝子型はdominant (優性)、recessive (劣性)、additive (付加) 遺伝モデルで解析し、P値、オッズ比、95%信頼区間を算出した。組み合わせ遺伝子型解析では、ロジスティック回帰分析のstepwise forward selection method によりそれぞれの遺伝子型についてのオッズ比を算出した。

20

<実施例 3> 冠動脈形成術後再狭窄に関連する多型の選択、及び冠動脈形成術後再狭窄診断方法の開発

本発明者らは先の報告において71候補遺伝子112多型と心筋梗塞との関連解析を男性451例 (心筋梗塞219例、対照232例) と女性458例 (心筋梗塞226例、対照232例) について行った (Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Genetic risk

25

diagnosis system for myocardial infarction developed by a large scale association study of 112 gene polymorphisms in 5061 individuals (in press).)。この研究により男性で19個、女性で18個の一塩基多型が心筋梗塞発症と関連することを見出したが、それらの多型群の中には冠動脈形成術後再狭窄の候補
5 遺伝子も含まれていた（図1、図2、図5を参照）。本実施例ではこれらの一塩基多型とバルーン拡張術後再狭窄あるいはステント内再狭窄との関連について2391冠動脈病変の大規模関連解析を行った。

検討した全2391冠動脈病変（男性1620病変、女性771病変）の背景データを図6
10 と図7に示す。男性では、バルーン形成術においては、高血圧と糖尿病の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に高く、年齢が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に低かった。ステント挿入においては、喫煙、糖尿病と高尿酸血症の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に高く、年齢が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に低かった（図6）。女性では、バルーン形成術におい
15 ては、年齢、喫煙と糖尿病の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に高かった。ステント挿入においては、年齢、糖尿病の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に高く、喫煙、高血圧と高尿酸血症の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に低かった（図7）。また女性においては、バルーン形成術においては、右冠動脈の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に高く、
20 左回旋枝の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に低かった。ステント挿入においては、左前下行枝の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に高かった（図7）。

男性19多型、女性18多型と冠動脈形成術後再狭窄との関連解析において、年齢、
25 BMI、および喫煙、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、高尿酸血症の頻度を

補正した多項ロジスティック回帰分析により男女それぞれにバルーン拡張術で6個、ステント挿入で5個の多型が再狭窄と有意な関連を示した(dominantまたはrecessive遺伝モデルのいずれかが $P < 0.05$) (図8は男性例、図9は女性例のデータを示す)。

- 5 本発明者らは多項ロジスティック回帰分析のstepwise forward selection methodを行った(図10、図11)。本法では、図8と図9に示したそれぞれの多型の冠動脈形成術後再狭窄との関連におけるP値(より低いP値)に基づいてdominantまたはrecessive遺伝モデルを採用した。これらの遺伝子の染色体上の遺伝子座を
- 10 図10と図11に示す。腫瘍壊死因子 α 遺伝子と血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の遺伝子座は近接しているが、両者の多型における遺伝子型の分布には関連を認めなかった。同様に、プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子とパラオキシナーゼ遺伝子の遺伝子座は近接しているが、両者の多型における遺伝子型の分布には関連を認めなかった。Stepwise forward selection methodにより算出した組み合わせ遺伝子型によるバルーン拡張術またはステント
- 15 挿入後再狭窄のオッズ比を、男性については図12、図13と図16Aに、女性については図14、図15と図16Bに示す。男性では、5個の多型の組み合わせ遺伝子型(ApoE(3932T \rightarrow C)多型、GPIa(1648A \rightarrow G)多型、TNF α (-863C \rightarrow A)多型、G-プロテイン β 3(825C \rightarrow T)多型、及びApoC-III(-482C \rightarrow T)多型)により、バルーン拡張術後再狭窄の最大オッズ比が10.55となった(図12、図16A)。さらにもう
- 20 一つの多型(AGT(-6G \rightarrow A)多型)を加えた6個の多型の組み合わせ遺伝子型により、バルーン拡張術後再狭窄の最大オッズ比が15.09となった(図16A)。同じく男性では、5個の多型の組み合わせ遺伝子型(TSP4(1186G \rightarrow C)多型、TNF α (-863C \rightarrow A)多型、TM(2136C \rightarrow T)多型、TP0(5713A \rightarrow G)多型、及びPAF-AH(994G \rightarrow T)多型)により、ステント内再狭窄の最大オッズ比が6.64となった(図13、図16A)。女性
- 25 では、5個の多型の組み合わせ遺伝子型(Eセレクトイン(561A \rightarrow C)多型、FABP2(24

45G→A)多型、GPIb α (1018C→T)多型、PAI1 (-668/4G→5G)多型、及びPON (584G→A)多型)により、バルーン拡張術後再狭窄の最大オッズ比が37.43となった(図14、図16B)。さらにもう一つの多型(ApoE(3932T→C)多型)を加えた6個の多型の組み合わせ遺伝子型により、バルーン拡張術後再狭窄の最大オッズ比が44.54となった(図16B)。同じく女性では、5個の多型の組み合わせ遺伝子型(PAI1(-668/4G→5G)多型、ApoC-III(-482C→T)多型、PON(584G→A)多型、GPIb α (1018C→T)多型、及びApoE(3932T→C)多型)により、ステント内再狭窄の最大オッズ比が117.83となった(図15、図16B)。

10 以上のように、多項ロジスティック回帰分析により男女共に6個の一塩基多型がバルーン拡張術後再狭窄と、5個の一塩基多型がステント内再狭窄と関連した。即ち、本発明者らは男性で19個、女性で18個の一塩基多型と冠動脈形成術後再狭窄との関連について2391冠動脈病変について大規模関連解析を行い、男女それぞれにおいてバルーン拡張術後再狭窄と関連する多型を6個、ステント内再狭窄
15 と関連する多型を5個同定した。さらに、多項ロジスティック回帰分析の stepwise forward selection method により最大オッズ比が男性のバルーン拡張術後再狭窄では15.09、ステント内再狭窄では6.64、女性のバルーン拡張術後再狭窄では44.54、ステント内再狭窄では117.83を呈する組み合わせ遺伝子型を用いた冠動脈形成術後再狭窄の遺伝子リスク診断法を開発した。

20

バルーン拡張術後再狭窄の主要な原因は冠動脈の慢性リモデリングであり、ステント内再狭窄の主要な原因は新生内膜肥厚である(Mintz GS, Popma JJ, Picard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996;94:35-43.; Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis

25

nosis. A serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996;94:1247-54.)。本発明者らは血管生物学、血小板・白血球生物学、線溶系、脂質・糖・その他の代謝因子などの包括的視点に基づいて男性 19 個、女性 18 個の一塩基多型と冠動脈形成術後再狭窄との関連について検討した。実際、再狭窄と関連した遺伝子群はその病態において多彩な役割を有していた。バルーン拡張術後再狭窄と関連した遺伝子は血管生物学(G-プロテイン $\beta 3$ サブユニット及びE セレクチン)、血管の炎症(腫瘍壊死因子)、高血圧(アンギオテンシノーゲン)、脂質代謝(アポリポプロテイン E、アポリポプロテイン C-III、脂肪酸結合タンパク質 2、及びパラオキシナーゼ)、血小板機能(グリコプロテイン Ia、及びグリコプロテイン Ib α)、線溶系(プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1)などに役割を有していた。また、ステント内再狭窄と関連した遺伝子は血管生物学(トロンボスポンジン 4)、血管の炎症(腫瘍壊死因子 α 、及び血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ)、脂質代謝(アポリポプロテイン E、アポリポプロテイン C-III、及びパラオキシナーゼ)、血小板機能(トロンボモジュリン、トロンボポイエチン、及びグリコプロテイン Ib α)、線溶系(プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1)などに役割を有していた。男性においては 1 個の多型(腫瘍壊死因子 α 遺伝子)がバルーン拡張術後再狭窄とステント内再狭窄の両者に関連し、女性においては 4 個の多型(プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1 遺伝子、パラオキシナーゼ遺伝子、グリコプロテイン Ib α 遺伝子、及びアポリポプロテイン E 遺伝子)がバルーン拡張術後再狭窄とステント内再狭窄の両者に関連した。本発明の遺伝子リスク診断方法は冠動脈形成術後再狭窄の最大オッズ比が、バルーン拡張術再狭窄においては男性で 15.09、女性で 44.54 を呈し、ステント内再狭窄では男性で 6.64、女性で 117.83 を呈し、今までに報告された関連解析の中で最大のオッズ比を示した。

冠動脈形成術後再狭窄と関連した 15 個の多型のうち、アポリポロテイン E (van Bockxmeer FM, Mamotte CDS, Gibbons FR, Taylor RR. Apolipoprotein ε 4 homozygosity—a determinant of restenosis after coronary angioplasty. *Atherosclerosis* 1994;110:195-202.)、アンギオテンシノーゲン (Volzke H, Hertwig S, Rettig R, Motz W. The angiotensinogen gene 235T variant is associated with an increased risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Sci* 2000;99:19-25.)、プラスミノーゲン活性化因子インヒビター-1 (Ortlepp JR, Hoffmann R, Killian A, Lauscher J, Merkelbach-Brese S, Hanrath P. The 4G/5G promoter polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and late luminal loss after coronary stent placement in smoking and nonsmoking patients. *Clin Cardiol* 2001;24:585-591.)、及び E セレクチン (Rauchhaus M, Gross M, Schulz S, et al. The E-selectin SER123ARG gene polymorphism and restenosis after successful coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 2002;83:249-257.) の遺伝子多型については再狭窄との関連が今までに報告されている。グリコプロテイン Ia 遺伝子 (von Beckerath N, Koch W, Mehilli J, et al. Glycoprotein Ia C807T polymorphism and risk of restenosis following coronary stenting. *Atherosclerosis* 2001;156:463-468.) と G-プロテイン β3 サブユニット (von Beckerath N, Kastrati A, Koch W, et al. G protein β3 subunit polymorphism and risk of thrombosis and restenosis following coronary stent placement. *Atherosclerosis* 2000;149:151-155.) 遺伝子は再狭窄の機序において重要であると考えられるが (Matsuno H, Kozawa O, Niwa M, Uematsu T. Inhibition of von Willebrand factor binding to platelet GP Ib by a fractionated aurintricarboxylic acid prevents restenosis after vascular injury in hamster carotid artery. *Circulation* 1997;96:1299-304.; Iaccarino G, Smithwick LA, Lefkowitz RJ, Koch

WJ. Targeting $G_{\beta\gamma}$ signaling in arterial vascular smooth muscle proliferation: a novel atrategy to limit restenosis. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:3945-50.), 本発明者らの結果とは逆に、以前の報告ではそれらの多型と再狭窄との関連は認められなかった。その他の 9 個の多型については、冠動脈形成術後再狭窄と関連については検討されていない。それらの多型の中で、腫瘍壊死因子 α (Cläusell N, de Lima VC, Molossi S, et al. Expression of tumor necrosis factor and accumulation of fibronectin in coronary artery restenotic lesions retrieved by atherectomy. Br Heart J 1995;73:534-9.) とグリコプロテイン $Ib\alpha$ (Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, May A, Rudiger S, Schomig A. Changes in membrane glycoproteins of circulating platelets after coronary stent implantation. Heart 1996;76:166-72.) は再狭窄の病態において重要な役割を有すると考えられる。

本実施例で検討した多型のいくつかは、その近傍に存在する冠動脈形成術後再狭窄と真に関連する遺伝子の多型と連鎖不平衡にある可能性がある。しかしながら、本発明者らの結果は男性で 10 個、女性で 7 個の遺伝子が日本人の冠動脈形成術後再狭窄感受性遺伝子座であることを示した。さらに、これらの遺伝子多型の組み合わせ遺伝子型はバルーン拡張術後再狭窄またはステント内再狭窄の遺伝的リスク診断に有用であることも示した。本発明の遺伝子リスク診断方法は冠動脈形成術後再狭窄の予知および最も適切な治療法の選択に有用な情報を提供することにより、冠動脈疾患患者の生活の質の改善のみならず医療費の削減に貢献できると考えられる。

この発明は、上記発明の実施の形態及び実施例の説明に何ら限定されるものではない。特許請求の範囲の記載を逸脱せず、当業者が容易に想到できる範囲で種々

の変形態様もこの発明に含まれる。

産業上の利用の可能性

本発明によれば冠動脈形成術後の再狭窄に関連する遺伝子多型が解析され、そして核酸試料の遺伝子型が検出される。この遺伝子型の検出によって得られる多型情報を用いることにより、冠動脈形成術後の再狭窄について高精度で予知確率の高いリスク診断を行うことができる。即ち、本発明は特定の冠動脈形成術を施した後に再狭窄が生ずるリスクを事前に知る有効な手段となる。従って、本発明は最適な治療法を選択するための有用な情報を提供することとなり、適切な治療法の選択を可能とし、もって高い治療効果の実現、及び冠動脈疾患患者の生活の質の向上を図ることができる。更には、不適切な治療を繰り返すことによる治療費の増大といった問題を解決することができ、即ち医療経済への多大な貢献が期待される。一方で本発明は、再狭窄が生ずるメカニズムを解明する上での有用な情報を提供することから、再狭窄の予防法の確立にとって極めて重要な一手段ともなる。

請求の範囲

1. 以下の工程(a)を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

(a) 核酸試料における、以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- 5 (1)アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型、
 (2)グリコプロテイン Ia 遺伝子の塩基番号 1648 位の多型、
 (3)腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863 位の多型、
 (4)G-プロテイン β 3 サブユニット遺伝子の 825 位の多型、
 (5)アポリポプロテイン C-III 遺伝子の塩基番号-482 位の多型、及び
10 (6)アンギオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6 位の多型。

2. 以下の工程(b)を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

(b) 核酸試料における、以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- 15 (7)トロンボスポンジン 4 遺伝子の塩基番号 1186 位の多型、
 (8)腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863 位の多型、
 (9)トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号 2136 位の多型、
 (10)トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号 5713 位の多型、及び
 (11)血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号 994 位の多型。

20

3. 以下の工程(c)を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

(c) 核酸試料における、以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- (12)E-セレクトイン遺伝子の塩基番号 561 位の多型、
25 (13)脂肪酸結合タンパク質 2 遺伝子の塩基番号 2445 位の多型、

(14) グリコプロテイン lb α 遺伝子の塩基番号 1018 位の多型、

(15) プラスミノージェン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の塩基番号-668 位の多型、

(16) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号 584 位の多型、及び

5 (17) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型。

4. 以下の工程 (d) を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

(d) 核酸試料における、以下の (18) ~ (22) からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

10 (18) プラスミノージェン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の塩基番号-668 位の多型、

(19) アポリポプロテイン C-III 遺伝子の塩基番号-482 位の多型、

(20) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号 584 位の多型、

(21) グリコプロテイン lb α 遺伝子の塩基番号 1018 位の多型、及び

15 (22) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型。

5. 以下の工程 (i) ~ (iii) を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

(i) 核酸試料における、以下の (1) ~ (6) からなるグループより選択される二つ以上
20 上の多型を解析する工程、

(1) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型、

(2) グリコプロテイン Ia 遺伝子の塩基番号 1648 位の多型、

(3) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863 位の多型、

(4) G-プロテイン $\beta 3$ サブユニット遺伝子の 825 位の多型、

25 (5) アポリポプロテイン C-III 遺伝子の塩基番号-482 位の多型、及び

(6) アンギオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6 位の多型、

(ii) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(iii) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める

5 工程。

6. 以下の工程(iv)～(vi)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

(iv) 核酸試料における、以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ
10 以上の多型を解析する工程、

(7) トロンボスポンジン 4 遺伝子の塩基番号 1186 位の多型、

(8) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863 位の多型、

(9) トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号 2136 位の多型、

(10) トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号 5713 位の多型、及び

15 (11) 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号 994 位の多型、

(v) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(vi) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。
20

7. 以下の工程(vii)～(ix)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

(vii) 核酸試料における、以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

25 (12) E-セレクトイン遺伝子の塩基番号 561 位の多型、

- (13) 脂肪酸結合タンパク質 2 遺伝子の塩基番号 2445 位の多型、
- (14) グリコプロテイン 1b α 遺伝子の塩基番号 1018 位の多型、
- (15) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の塩基番号-668 位の多型、
- 5 (16) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号 584 位の多型、及び
- (17) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型、
- (viii) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び
- (ix) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。
- 10 程。
8. 以下の工程 (x) ~ (xii) を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、
- (x) 核酸試料における、以下の (18) ~ (22) からなるグループより選択される二つ
- 15 以上の多型を解析する工程、
- (18) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の塩基番号-668 位の多型、
- (19) アポリポプロテイン C-III 遺伝子の塩基番号-482 位の多型、
- (20) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号 584 位の多型、
- 20 (21) グリコプロテイン 1b α 遺伝子の塩基番号 1018 位の多型、及び
- (22) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型、
- (xi) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び
- (xii) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める
- 25 工程。

9. 以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

5 (1)アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型を解析するための核酸、

(2)グリコプロテイン Ia 遺伝子の塩基番号 1648 位の多型を解析するための核酸、

(3)腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863 位の多型を解析するための核酸、

(4)G-プロテイン β 3 サブユニット遺伝子の 825 位の多型を解析するための核酸、

10 (5)アポリポプロテイン C-III 遺伝子の塩基番号-482 位の多型を解析するための核酸、及び

(6)アンギオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6 位の多型を解析するための核酸。

10. 以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(7)トロンボスポンジン 4 遺伝子の塩基番号 1186 位の多型を解析するための核酸、

(8)腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863 位の多型を解析するための核酸、

(9)トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号 2136 位の多型を解析するための核酸、

20 (10)トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号 5713 位の多型を解析するための核酸、及び

(11)血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号 994 位の多型を解析するための核酸。

25 11. 以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含ん

でなる遺伝子型検出用キット、

(12) E-セレクトイン遺伝子の塩基番号 561 位の多型を解析するための核酸、

(13) 脂肪酸結合タンパク質 2 遺伝子の塩基番号 2445 位の多型を解析するための核酸、

5 (14) グリコプロテイン 1b α 遺伝子の塩基番号 1018 位の多型を解析するための核酸、

(15) プラスミノージェン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の塩基番号-668 位の多型を解析するための核酸、

(16) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号 584 位の多型を解析するための核酸、

10 及び

(17) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型を解析するための核酸。

12. 以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含ん

15 でなる遺伝子型検出用キット、

(18) プラスミノージェン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の塩基番号-668 位の多型を解析するための核酸、

(19) アポリポプロテイン C-III 遺伝子の塩基番号-482 位の多型を解析するための核酸、

20 (20) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号 584 位の多型を解析するための核酸、

(21) グリコプロテイン 1b α 遺伝子の塩基番号 1018 位の多型を解析するための核酸、及び

(22) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型を解析するための核酸。

1 3. 以下の(1)～(7)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

(1)アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型を解析するための核酸、

5 (2)グリコプロテイン Ia 遺伝子の塩基番号 1648 位の多型を解析するための核酸、

(3)腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863 位の多型を解析するための核酸、

(4)G-プロテイン β 3 サブユニット遺伝子の 825 位の多型を解析するための核酸、

(5)アポリポプロテイン C-III 遺伝子の塩基番号-482 位の多型を解析するための核酸、及び

10 (6)アンギオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6 位の多型を解析するための核酸。

1 4. 以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

15 (7)トロンボスポンジン 4 遺伝子の塩基番号 1186 位の多型を解析するための核酸、

(8)腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863 位の多型を解析するための核酸、

(9)トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号 2136 位の多型を解析するための核酸、

20 (10)トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号 5713 位の多型を解析するための核酸、及び

(11)血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号 994 位の多型を解析するための核酸。

1 5. 以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

25

- (12) E-セレクトイン遺伝子の塩基番号 561 位の多型を解析するための核酸、
- (13) 脂肪酸結合タンパク質 2 遺伝子の塩基番号 2445 位の多型を解析するための核酸、
- (14) グリコプロテイン Ib α 遺伝子の塩基番号 1018 位の多型を解析するための核酸、
- 5 (15) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の塩基番号-668 位の多型を解析するための核酸、
- (16) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号 584 位の多型を解析するための核酸、及び
- 10 (17) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型を解析するための核酸。
16. 以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、
- 15 (18) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の塩基番号-668 位の多型を解析するための核酸、
- (19) アポリポプロテイン C-III 遺伝子の塩基番号-482 位の多型を解析するための核酸、
- (20) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号 584 位の多型を解析するための核酸、
- 20 (21) グリコプロテイン Ib α 遺伝子の塩基番号 1018 位の多型を解析するための核酸、及び
- (22) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3932 位の多型を解析するための核酸。

Fig.1

遺伝子	多型	遺伝子	多型
アンギオテンシン変換酵素	I/D in intron 16	インスリン受容体サブストレート1	3494G→A (Gly972Arg)
アンギオテンシンIIタイプI受容体	-535C→T	インスターロイキン-10	-1082G→A
アンギオテンシンノーゲン	-6G→A		-819T→C
アポリipoprotein A1	-75G→A		-592A→C
	83C→T	インターロイキン-1α	-889C→T
アポリipoprotein B	I/D in signal peptide	インターロイキン-1β	-511C→T
アポリipoprotein C-III	-482C→T		3953C→T
	1100C→T	インターロイキン-6	-634C→G
アポリipoprotein E	-491A→T		-174G→C
	-219G→T	LDL 受容体関連タンパク質	766C→T
	3932T→C (Cys112Arg)	レプチン	-1887C→A
	4070C→T (Arg158Cys)	リポproteインリンリパーゼ	280G→A (Asp9Asn)
アポリipoprotein(a)	93C→T	マンガンスーパーオキシドジスムターゼ	1127A→G (Asn291Ser)
	121G→A		47C→T (Ala16Val)
	11764A→C (Thr12Pro)	マトリックス Gla タンパク質	173T→C (Ile58Thr)
ATP-結合カセットトランスポーター1	-477C→T		-7G→A
心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)	1051G→A (Arg219Lys)	メタロprotease-1 (コラゲナーゼ)	7158A→G (Thr83Ala)
ANP クリアランス受容体	664G→A (Val7Met)	メタロprotease-12	-1607G→GG
	-55A→C	(マクロファージ エラスターゼ)	-82A→G
β2-アドレナリン受容体	46A→G (Arg16Gly)	メチオニンシタターゼ	2756A→G (Asp919Gly)
	79C→G (Gln27Glu)	メチレンテトラヒドロ葉酸リダクターゼ	677C→T (Ala222Val)
β3-アドレナリン受容体	491C→T (Thr164Ile)	単球ケモカイン誘引タンパク (MCP) 1	-2518G→A
β-フィブリノーゲン	190T→C (Trp64Arg)	NADH/NADPH オキシターゼ p22 フォックス	242C→T (His72Tyr)
	-854G→A	ニューロペプチド Y	1128T→C (Leu7Pro)
	-455G→A	パラオキシナーゼ	-107T→C
	148C→T		172A→T (Met55Leu)
	8059G→A (Arg448Lys)		584G→A (Gln192Arg)
CD14 受容体	-260C→T	PECAM1 (CD31)	1454C→G (Leu125Val)

Fig.2

ケモカイン受容体 2	190G→A (Val64Ile)	PECAM1 (CD31)	442G→A (Ser563Asn)
コレステロールエステル輸送タンパク	1061A→G (Ile405Val)	ペルオキシソーム増殖刺激因子受容体-α	696C→G (Leu162Val)
	1163A→G (Asp442Gly)	ペルオキシソーム増殖刺激因子受容体-γ2	34C→G (Pro12Ala)
凝固因子 V	1200G→A (Arg451Gln)	プラスミノーゲン活性化因子インヒビター-1-668/4G→5G	344C→A (Pro115Gln)
凝固因子 VII	1691G→A (Arg506Gln)	血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ	994G→T (Val279Phe)
凝固因子 XII	11496G→A (Arg353Glu)	プロトロンビン	20210G→A
凝固因子 XIII A-サブユニット	46C→T	P-セクレチン	7666A→C (Thr715Pro)
コネキシン 37	163G→T (Val341Leu)	スカベンジャー受容体-BI	4G→A (Gly2Ser)
一酸化窒素合成酵素	1019C→T (Pro319Ser)	セロトニン 2A 受容体 r	403G→A (Val135Ile)
エンドセリン-1	-786T→C	ストロメライシン-1	102T→C
E-セクレチン	894G→T (Glu298Asp)	トロノボモジュリン	-1171/5A→6A
	5665G→T (Lys198Asn)		-33G→A
	98G→T		-10G→TA
	561A→C (Ser128Arg)		845G→A (Ala25Thr)
細胞外スーパーオキシジスラムターゼ	1839C→T (Leu554Phe)		2136C→T (Ala455Val)
脂肪酸結合タンパク 2	5775C→G (Arg213Gly)	トロノボポイエチン	5713A→G
フラクタルカイン受容体	2445G→A (Ala54Thr)	トロノボスポンジン 1	2210A→G (Asn700Ser)
グリコプロテイン Ia	84635G→A (Val249Ile)	トロノボスポンジン 4	1186G→C (Ala387Pro)
	807C→T	外因系凝固 (組織因子) インヒビター	874G→A (Val264Met)
	873G→A	トランスファースミン増殖因子-β1	-509C→T
	1648A→G (Lys505Glu)	腫瘍壊死因子-α	869T→C (Leu10Pro)
グリコプロテイン Ibα	1018C→T (Thr145Met)		-863C→A
グリコプロテイン IIIa	1565T→C (Leu33Pro)		-850C→T
グリコプロテイン PC-1	97A→C (Lys121Gln)		-308G→A
G-タンパク質 β3 サブユニット	825C→T (splice variant)		-238G→A
ヘモクロマトーシス関連タンパク質	845G→A (Cys282Tyr)	フォンビルブラント因子	-1234C→T
肝性リパーゼ	-480C→T		-1051G→A
	-250G→A		

Fig.3

遺伝子	一塩基多型	標識	プライマー	回数	プローブ	ホルミアミド
アンギオテンシンノーゲン	-6G→A	TxR FITC Biotin	CGGCAGCTTCTCCCNCG CGGCAGCTTCTCCCNIG CCACCCCTCAGCTATAAATAGG	35		
アポリポプロテイン C-III	-482C→T		CGGAGCCACTGATGCNCG CGGAGCCACTGATGCNIG TGTTTGGAGTAAAGGCACAGAA	35	AGCCACTGATGCNCGGTCT AGCCACTGATGCNIGGTCT	30%
アポリポプロテイン E	3932T→C	Biotin FITC	GGACATGGAGGACGTNCG CGGACATGGAGGACGTNIG	40		
E-セレクチン	561A→C	TxR Biotin	CGCGTACTGCACACAGGC ACATTCACCGTGGCCANIG CATTCACCGTGGCCANIG	35	CACCGTGGCCANIGCAGGAT CACCGTGGCCANIGCAGGAT	45%
脂肪酸結合タンパク 2	2445G→A	Biotin	AGCTGCTGTACCAATACATCC TCACAGTCAAAGAAATCAAGNCG ATTACAGTCAAAGAAATCAAGNAC	40	GAATCAAAGNCTTTTCGAAACATT GAATCAAAGNCTTTTCGAAACATT	37.5%
G タンパク質 β 3 サブユニット	825C→T	Biotin TxR FITC	CAAAAACAACCTTCAATGTTTGA TCTGCGGCATCAGTNCG TCTGCGGCATCAGTNCIG	35		
グリコプロテイン Ia	1648A→G	Biotin FITC	GAATAGTAGGGGCCACTGA GAGTCTACCTGTTTACTATCAANAA GAGTCTACCTGTTTACTATCAANGA	40		
グリコプロテイン Ib α	1018C→T	Biotin FITC	ACCCAGTAAAGCAAATTAAGT CCCAGGGCTCCTGNCG	40		
バラオキシナーゼ	584G→A	TxR Biotin FITC	CCCGAGGGCTCCTGNCIG TGAGCTTCTCCAGCTTGGGTG ACCCAAATACATCTCCAGGANC	35		
プラスミノーゲン活性化因子 インヒビター 1	-668/4G→5G	TxR Biotin	AACCCAAATACATCTCCAGGNC GAATGATATGTTGCTGTGGGAC GGCACAGAGAGAGTCTGGACACG	35	TGGACACGTGGGGAGTCAG TGGACACGTGGGGAGTCAGC	45%

Fig.4

血小板活性化因子	994G→T	FITC	TTCCTTTGGTGAGCAACNGT	40
アセチルヒドロラーゼ		TxR	ATCTTTTGGTGAGCAACNIT	
トロンボモジュリン	2136C→T	Biotin	TCTTACCTGAATCTCTGATCTTCA	
		FITC	CCCGACTCGGCCCTTNGC	40
		TxR	CCCGACTCGGCCCTTNIC	
トロンボポイエチン	5713A→G	Biotin	GTCACAGTCGGTGCCAATGT	
		FITC	CCGACATCAGCAATTGTCTNAT	35
		TxR	CCGACATCAGCAATTGTCTNGT	
トロンボスポイジン 4	1186G→C	Biotin	CTGCAGGGAAGGAGCTGT	
		TxR	CGAGTTGGGAAGGCAACNGT	35
		FITC	CGAGTTGGGAAGGCAACNGT	
腫瘍壊死因子	-863C→A	Biotin	GGTCTGCACTGACATTGATGAG	
		TxR	GGCCCTGTCTTCGTTAANGG	35
		FITC	ATGGCCCTGTCTTCGTTAANGG	
		Biotin	CCAGGGCTATGGAAGTCGAGTATC	

Fig.5

遺伝子	多型	遺伝子	多型
男性			
アンギオテンシノーゲン	-6G→A	女性	
アポリポプロテイン C-III	-482C→T	アポリポプロテイン C-III	-482C→T
アポリポプロテイン C-III	1100C→T	アポリポプロテイン E	3932T→C
アポリポプロテイン E	-219G→T	アポリポプロテイン E	4070C→T
アポリポプロテイン E	4070C→T	ATP-結合カセットトランスポーター1	1051G→A
ケモカイン受容体 2	190G→A	CD14受容体	-260C→T
コネキシン 37	1019C→T	コネキシン 37	1019C→T
一酸化窒素合成酵素	-786T→C	E-セレクチン	561A→C
Gタンパク質β3サブユニット	825C→T	一酸化窒素合成酵素	-786T→C
グリコプロテイン Ia	1648A→G	エンドセリン 1	5665G→T
インターロイキン 10	-819T→C	脂肪酸結合タンパク質 2	2445G→A
インターロイキン 10	-592A→C	グリコプロテイン Ibα	1018C→T
NADH/NADPHオキシダーゼp22フォックス	242C→T	インスリン受容体サブストレート 1	3494G→A
血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ	994G→T	インターロイキン 6	-634C→G
トロンプモジュリン	2136C→T	パラオキシナーゼ	584G→A
トロンプモジュリン	5713A→G	プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1	-668/4G→5G
トロンプスホイジン 4	1186G→C	ストロメライシン 1	-1171/5A→6A
トランスフォーミング増殖因子β1	869T→C	腫瘍壊死因子α	-850C→T
腫瘍壊死因子α	-863C→A	腫瘍壊死因子α	-238G→A

Fig. 6

	バルーン拡張術 (n = 910)		ステント挿入 (n = 710)	
	再狭窄なし (n = 525)	再狭窄 (n = 385)	再狭窄なし (n = 527)	再狭窄 (n = 183)
年齢 (years)	58.5 ± 9.5	55.9 ± 9.6*1	56.8 ± 8.8	53.8 ± 9.9*2
Body mass index (kg/m ²)	24.0 ± 2.9	24.2 ± 2.8	24.0 ± 3.0	23.5 ± 2.9
喫煙 (%)	77.0	81.3	88.4	94.5*3
高血圧 (%)	68.0	79.5*2	77.8	83.1
収縮期血圧 (mmHg)	147.5 ± 25.3	152.6 ± 26.4*4	149.1 ± 25.9	156.4 ± 24.4*4
拡張期血圧 (mmHg)	80.9 ± 14.0	85.4 ± 17.1*1	82.7 ± 15.2	87.0 ± 17.3*4
糖尿病 (%)	32.4	40.0*3	41.4	50.3*3
空腹時血糖 (g/dL)	119.5 ± 54.5	123.5 ± 47.8	118.6 ± 43.7	125.1 ± 54.2
高コレステロール血症 (%)	57.3	56.9	56.9	55.2
総コレステロール (mg/dL)	208.9 ± 43.0	210.9 ± 45.0	210.7 ± 48.1	203.0 ± 47.1
中性脂肪 (mg/dL)	158.5 ± 101.9	147.0 ± 93.6	152.1 ± 129.9	139.0 ± 75.3
HDL-コレステロール (mg/dL)	46.4 ± 13.1	44.3 ± 13.6	44.4 ± 12.2	44.3 ± 14.1
高尿酸血症 (%)	23.0	18.4	14.4	22.4*3
尿酸 (mg/dL)	6.0 ± 1.6	5.8 ± 1.6	5.8 ± 1.7	5.6 ± 1.4
冠動脈病変				
右冠動脈 (%)	30.5	28.3	32.4	39.9
左前下行枝 (%)	45.1	48.6	52.8	45.4
左回旋枝 (%)	24.4	23.1	14.8	14.8

Fig. 7

	バルーン拡張術(n = 480)		ステント挿入(n = 291)	
	再狭窄なし (n = 286)	再狭窄 (n = 194)	再狭窄なし (n = 204)	再狭窄 (n = 87)
年齢 (years)	63.1 ± 10.2	65.8 ± 7.7*1	63.2 ± 8.8	67.0 ± 9.8*1
Body mass index (kg/m ²)	23.7 ± 3.4	23.4 ± 3.1	23.9 ± 3.3	23.5 ± 2.6
喫煙 (%)	15.4	24.7*2	32.4	20.7*2
高血圧 (%)	65.0	62.9	85.3	55.2*3
収縮期血圧 (mmHg)	149.4 ± 28.3	148.2 ± 27.5	148.4 ± 31.0	156.1 ± 28.7
拡張期血圧 (mmHg)	79.0 ± 15.5	77.8 ± 15.6	78.9 ± 14.0	84.5 ± 14.6*2
糖尿病 (%)	32.2	45.4*1	42.6	79.3*3
空腹時血糖 (g/dL)	121.6 ± 53.4	141.3 ± 65.4*1	135.9 ± 72.0	152.3 ± 57.0*4
高コレステロール血症 (%)	69.9	63.9	70.6	72.4
総コレステロール (mg/dL)	211.7 ± 38.4	213.1 ± 44.5	219.1 ± 46.6	218.7 ± 40.2
中性脂肪 (mg/dL)	127.8 ± 61.8	129.6 ± 73.0	134.2 ± 82.7	161.0 ± 119.2*2
HDL-コレステロール (mg/dL)	47.4 ± 13.4	46.8 ± 14.6	56.2 ± 17.4	54.4 ± 13.5
高尿酸血症 (%)	17.5	22.7	33.8	17.2*1
尿酸 (mg/dL)	4.6 ± 1.2	4.6 ± 1.5	4.9 ± 1.4	4.8 ± 1.3
冠動脈病変				
右冠動脈 (%)	22.7	47.9*3	45.6	34.5
左前下行枝 (%)	41.6	41.8	39.7	55.2*2
左回旋枝 (%)	35.7	10.3*3	14.7	10.3

Fig. 8

遺伝子	多型	Dominant		Recessive		Additive	
		P	オッズ比(95% 信頼区間)	P	オッズ比(95% 信頼区間)	P	オッズ比(95% 信頼区間)
バルーン拡張術							
グリコプロテインIa	1648A→G	0.7410		0.0012	0.5 (0.3-0.8)	0.7401	
Gタンパク質β3サブユニット	825C→T	0.2916		0.0033	1.6 (1.2-2.3)	0.0119	1.6 (1.1-2.4)
腫瘍壊死因子α	-863C→A	0.0066	1.5 (1.1-2.1)	0.8408		0.0039	1.6 (1.2-2.3)
アポリipoprotein C-III	-482C→T	0.0096	1.5 (1.1-2.1)	0.1986		0.0216	1.6 (1.1-2.4)
アポリipoprotein E	3932T→C	0.0101	1.6 (1.1-2.4)	0.7705		0.0103	1.7 (1.1-2.5)
アンギオテンシンノーゲン	-6G→A	0.0307	0.4 (0.2-0.9)	0.4615		0.0306	0.4 (0.17-0.90)
ステント挿入							
腫瘍壊死因子α	-863C→A	0.0415	1.5 (1.0-2.1)	0.0142	2.0 (1.1-3.6)	0.0082	2.2 (1.2-3.9)
トロンボモジュリン	2136C→T	0.0143	1.6 (1.1-2.3)	0.2937		0.0241	1.6 (1.1-2.3)
トロンボスポイジン 4	1186G→C	0.0229	1.7 (1.1-2.7)			0.0229	1.7 (1.1-2.7)
血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ	994G→T	0.0475	1.5 (1.0-2.2)	0.3905		0.0666	
トロンボポイエチン	5713A→G	0.3159		0.0499	1.5 (1.0-2.1)	0.8858	

Fig. 9

遺伝子	多型	Dominant		Recessive		Additive	
		P	オッズ比(95% 信頼区間)	P	オッズ比(95% 信頼区間)	P	オッズ比(95% 信頼区間)
パルーン拡張術							
脂肪酸結合タンパク質 2 プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1 グリコプロテイン lbα パラオキシナーゼ E-セレクチン	2445G→A	0.0001	2.3 (1.5-3.6)	0.0014	2.7 (1.5-4.9)	0.0001	3.8 (2.0-7.4)
	-668/4G→5G	0.0091	1.8 (1.2-2.7)	0.6798		0.0030	2.0 (1.3-3.1)
	1018C→T	0.0117	1.8 (1.1-2.8)	0.7326		0.0003	2.4 (1.5-3.9)
	584G→A	0.0174	1.6 (1.1-2.4)	0.0270	2.4 (1.1-5.1)	0.0098	2.8 (1.3-6.2)
	561A→C	0.0249	2.9 (1.2-7.7)			0.0249	2.9 (1.2-7.7)
アポリipoprotein E	3932T→C	0.0462	1.7 (1.0-2.8)	0.5308		0.0691	
ステント挿入							
プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1 パラオキシナーゼ グリコプロテイン lbα アポリipoprotein E アポリipoprotein C-III	-668/4G→5G	0.0013	3.2 (1.6-6.5)	0.6063		0.0003	4.2 (2.0-9.3)
	584G→A	0.0083	2.5 (1.3-4.9)	0.4102		0.0114	2.5 (1.2-5.0)
	1018C→T	0.0187	2.6 (1.2-5.7)			0.0187	2.6 (1.2-5.7)
	3932T→C	0.0299	2.5 (1.1-5.9)	0.8671		0.0046	3.6 (1.5-8.7)
	-482C→T	0.0602		0.0337	2.3 (1.1-5.0)	0.7313	

Fig. 1 0

遺伝子	遺伝子座	多型	遺伝モデル	P	オッズ比	95%信頼区間
バルーン拡張術						
アポリポrotein E	19q13.2	3932T→C	CC + TC versus TT	0.0035	1.80	1.21-2.66
グリコprotein Ia	5q23-q31	1648A→G	GG versus AG + AA	0.0162	0.57	0.37-0.90
腫瘍壊死因子 α	6p21.3	-863C→A	AA + CA versus CC	0.0075	1.54	1.12-2.11
Gタンパク質 β3サブユニット	12p13	825C→T	TT versus CT + CC	0.0187	1.51	1.07-2.12
アポリポrotein C-III	11q23	-482C→T	TT + CT versus CC	0.0236	1.44	1.05-1.98
アンギオテンシンノーゲン	1q42-q43	-6G→A	AA + GA versus GG	0.4384	0.70	0.29-1.70
ステント挿入						
トロンボスボイジン 4	5q13	1186G→C	CC + GC versus GG	0.0217	1.75	1.08-2.81
腫瘍壊死因子 α	6p21.3	-863C→A	AA versus CA + CC	0.1140	1.61	0.89-2.91
トロンボモジュリン	20p11.2	2136C→T	TT + CT versus CC	0.0767	1.42	0.96-2.08
トロンボボイエチン	3q26.3-q27	5713A→G	GG versus AG + AA	0.1266	1.36	0.92-2.02
血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ	6p21.2-p12	994G→T	TT + GT versus GG	0.3460	1.22	0.81-1.84

Fig. 1 1

遺伝子	遺伝子座	多型	遺伝モデル	P	オッズ比	95%信頼区間
バルーン拡張術						
E-セレクチン	1q23-q25	561A→C	CC + AC versus AA	0.0227	3.54	1.19-10.52
脂肪酸結合タンパク質 2	4q28-q31	2445G→A	AA + GA versus GG	0.0002	2.42	1.52-3.85
グリコプロテイン 1b α	22q11.2	1018C→T	TT + CT versus CC	0.0111	1.86	1.15-3.02
プラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1	7q21.3-q22	-668/4G→5G	5G/5G + 4G/5G versus 4G/4G	0.0475	1.62	1.01-2.60
パラオキシナーゼ	7q21.3	584G→A	AA + GA versus GG	0.0994	1.45	0.93-2.25
アポリポプロテイン E	19q13.2	3932T→C	CC + TC versus TT	0.5569	1.19	0.661-2.16
ステント挿入						
プラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1	7q21.3-q22	-668/4G→5G	5G/5G + 4G/5G versus 4G/4G	0.0006	3.88	1.78-8.45
アポリポプロテイン C-III	11q23	-482C→T	TT versus CT + CC	0.0100	3.11	1.31-7.38
パラオキシナーゼ	7q21.3	584G→A	AA + GA versus GG	0.0116	2.67	1.24-5.72
グリコプロテイン 1b α	22q11.2	1018C→T	TT + CT versus CC	0.0754	2.23	0.92-5.42
アポリポプロテイン E	19q13.2	3932T→C	CC + TC versus TT	0.3174	1.64	0.62-4.35

Fig. 1 2

アポリipoprotein E (0 = TT, 1 = TC = CC)	グリコipoprotein Ia (0 = AA + AG, 1 = GG)	腫瘍壊死因子 α (0 = CC, 1 = CA = AA)	Gタンパク質 β 3サブユニット (0 = CC = CT, 1 = TT)	アポリipoprotein C-III (0 = CC, 1 = CT = TT)	オッズ比
1	0	1	1	1	10.55
1	0	1	1	0	7.33
1	0	1	0	1	6.99
1	0	1	0	0	4.85
1	0	0	1	1	6.85
1	0	0	1	0	4.76
1	0	0	0	1	4.54
1	0	0	0	0	3.15
1	1	1	1	1	6.03
1	1	1	1	0	4.19
1	1	1	0	1	3.99
1	1	1	0	0	2.77
1	1	0	1	1	3.91
1	1	0	1	0	2.72
1	1	0	0	1	2.59
1	1	0	0	0	1.80
0	0	1	1	1	5.86
0	0	1	1	0	4.07
0	0	1	0	1	3.88
0	0	1	0	0	2.70
0	0	0	1	1	3.81
0	0	0	1	0	2.64
0	0	0	0	1	2.52
0	0	0	0	0	1.75
0	1	1	1	1	3.35
0	1	1	1	0	2.33
0	1	1	0	1	2.22
0	1	1	0	0	1.54
0	1	0	1	1	2.17
0	1	0	1	0	1.51
0	1	0	0	1	1.44
0	1	0	0	0	1.00

Fig. 1 3

トロンボスポインジン 4 (0 = GG, 1 = GC = CC)	腫瘍壊死因子 α (0 = CC + CA, 1 = AA)	トロンボモジュリン (0 = CC, 1 = CT = TT)	トロンボポイエチン (0 = AA = AG, 1 = GG)	血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ (0 = GG, 1 = GT = TT)	オッズ比
1	1	1	1	1	6.64
1	1	1	1	0	5.44
1	1	1	0	1	4.88
1	1	1	0	0	4.00
1	1	0	1	1	4.67
1	1	0	1	0	3.83
1	1	0	0	1	3.44
1	1	0	0	0	2.82
1	0	1	1	1	4.12
1	0	1	1	0	3.38
1	0	1	0	1	3.03
1	0	1	0	0	2.49
1	0	0	1	1	2.90
1	0	0	1	0	2.38
1	0	0	0	1	2.14
1	0	0	0	0	1.75
0	1	1	1	1	3.79
0	1	1	1	0	3.11
0	1	1	0	1	2.79
0	1	1	0	0	2.29
0	1	0	1	1	2.67
0	1	0	1	0	2.19
0	1	0	0	1	1.96
0	1	0	0	0	1.61
0	0	1	1	1	2.36
0	0	1	1	0	1.93
0	0	1	0	1	1.73
0	0	1	0	0	1.42
0	0	0	1	1	1.66
0	0	0	1	0	1.36
0	0	0	0	1	1.22
0	0	0	0	0	1.00

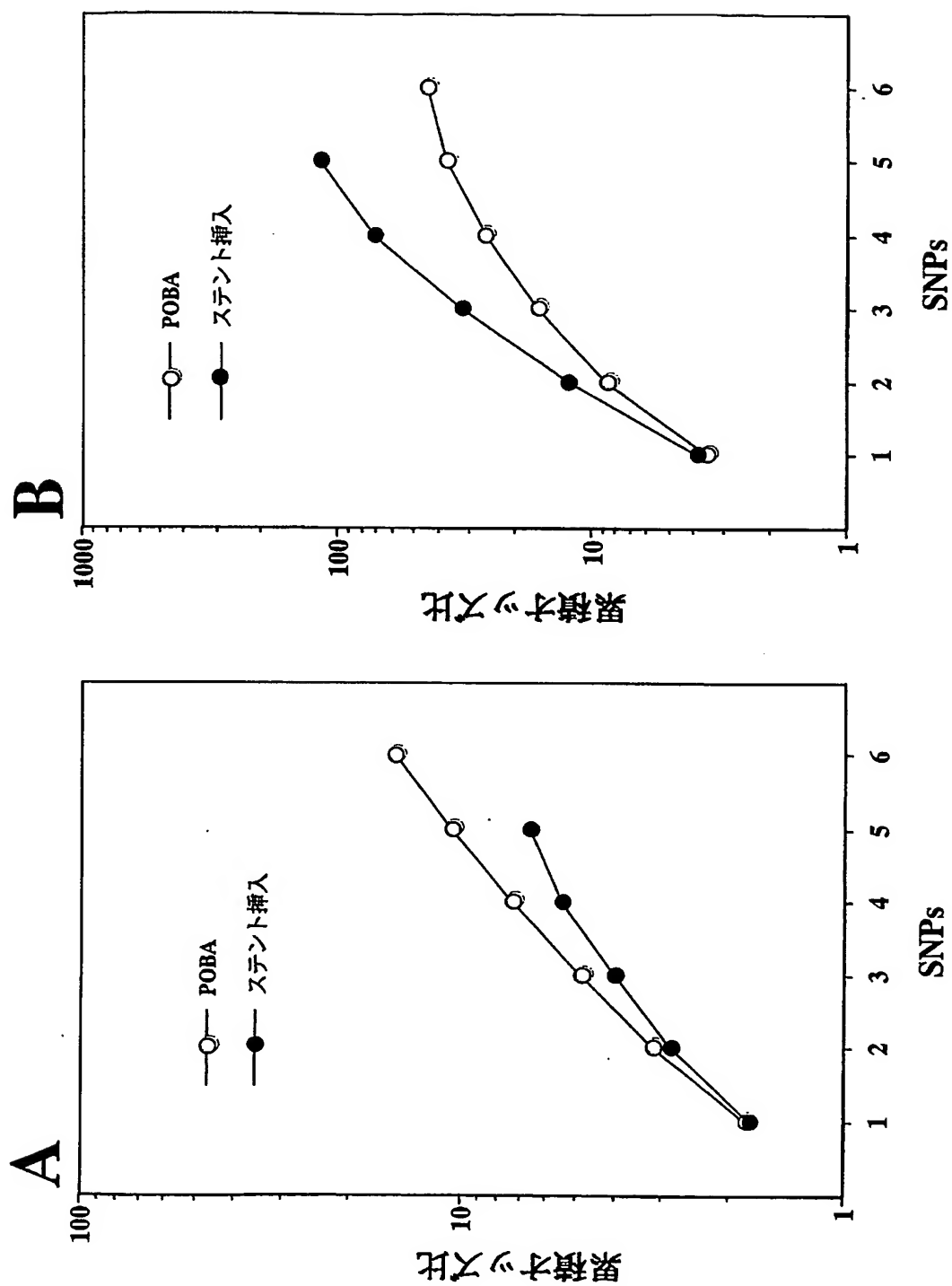
Fig. 1 4

E セレクション (0 = AA, 1 = AC = CC)	脂肪酸結合タンパク 2 (0 = GG, 1 = GA + AA)	グリコプロテイン lbα (0 = CC, 1 = CT = TT)	プラスミノーゲン活性化因子 インヒビター 1 (0 = 4G/4G, 1 = 4G/5G = 5G/5G)	パラオキソナーゼ (0 = GG, 1 = GA = AA)	オッズ比
1	1	1	1	1	37.43
1	1	1	1	0	25.81
1	1	1	0	1	23.10
1	1	1	0	0	15.93
1	1	0	1	1	20.12
1	1	0	1	0	13.88
1	1	0	0	1	12.42
1	1	0	0	0	8.57
1	0	1	1	1	15.47
1	0	1	1	0	10.67
1	0	1	0	1	9.55
1	0	1	0	0	6.58
1	0	0	1	1	8.32
1	0	0	1	0	5.74
1	0	0	0	1	5.13
1	0	0	0	0	3.54
0	1	1	1	1	10.57
0	1	1	1	0	7.29
0	1	1	0	1	6.53
0	1	1	0	0	4.50
0	1	0	1	1	5.69
0	1	0	1	0	3.92
0	1	0	0	1	3.51
0	1	0	0	0	2.42
0	0	1	1	1	4.37
0	0	1	1	0	3.01
0	0	1	0	1	2.70
0	0	0	0	0	1.86
0	0	0	1	1	2.35
0	0	0	1	0	1.62
0	0	0	0	1	1.45
0	0	0	0	0	1.00

Fig. 1 5

プラスミノーゲン活性化因子 インヒビター-1 (0 = 4G/4G, 1 = 4G/5G = 5G/5G)	アポリポrotein C-III (0 = CC + CT, 1 = TT)	パラオキソナーゼ (0 = GG, 1 = GA = AA)	グリコprotein lb α (0 = CC, 1 = CT = TT)	アポリポprotein E (0 = TT, 1 = TC = CC)	オッズ比
1	1	1	1	1	117.83
1	1	1	1	0	71.85
1	1	1	0	1	52.84
1	1	1	0	0	32.22
1	1	0	1	1	44.13
1	1	0	1	0	26.91
1	1	0	0	1	19.79
1	1	0	0	0	12.07
1	0	1	1	1	37.89
1	0	1	1	0	23.10
1	0	1	0	1	16.99
1	0	1	0	0	10.36
1	0	0	1	1	14.19
1	0	0	1	0	8.65
1	0	0	0	1	6.36
1	0	0	0	0	3.88
1	1	1	1	1	30.37
0	1	1	1	0	18.52
0	1	1	0	1	13.62
0	1	1	0	0	8.30
0	1	0	1	1	11.37
0	1	0	1	0	6.94
0	1	0	0	1	5.10
0	1	0	0	0	3.11
0	0	1	1	1	9.76
0	0	1	1	0	5.95
0	0	1	0	1	4.38
0	0	1	0	0	2.67
0	0	0	1	1	3.66
0	0	0	1	0	2.23
0	0	0	0	1	1.64
0	0	0	0	0	1.00

Fig. 1 6



SEQUENCE LISTING

<110> NAGOYA INDUSTRIAL SCIENCE RESEARCH INSTITUTE
GIFU INTERNATIONAL INSTITUTE OF BIOTECHNOLOGY
YAMADA, Yoshiji
YOKOTA, Mitsuhiro

<120> Method for diagnosing a risk of restenosis after percutaneous coronary intervention

<130> C0200501

<150> JP P2002-233041

<151> 2002-08-09

<160> 67

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 5515

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

ggaacttgat gctcagagag gacaagtcac ttgcccaagg tcacacagct ggcaactggc	60
agacgagatt cagccctgg caatttgact ccagaatcct aaccttaacc cagaagcacg	120
gcttcaagcc ctggaaacca caatacctgt ggcagccagg gggaggtgct ggaatctcat	180
ttcacatgtg gggagggggc tcctgtgctc aaggtcacaa ccaaagagga agctgtgatt	240
aaaaccagg tcccatttgc aaagcctcga cttttagcag gtgcatcata ctgttccac	300
ccctcccatc ccacttctgt ccagccgcct agccccactt tctttttttt ctttttttga	360
gacagtctcc ctcttgctga ggctggagtg cagtggcgag atctcggctc actgtaacct	420
ccgcctcccg ggttcaagcg attctcctgc ctcagcctcc caagtagcta ggattacagg	480
cgccccccac cagcctggc taacttttgt atttttagta gagatggggg ttaccatgt	540
tggccaggct ggtctcaaac tcctgacctt aagtgattcg cccactgtgg cctcccaaag	600
tgctgggatt acaggcgtga gctaccgccc ccagcccctc ccatcccact tctgtccagc	660

cccctagccc tactttcttt ctgggatcca ggagtccaga tccccagccc cctctccaga 720
ttacattcat ccaggcacag gaaaggacag ggtcaggaaa ggaggactct gggcggcagc 780
ctccacattc ccttccacg ctggccccc agaatggagg aggggtgtctg tattactggg 840
cgagggtgtcc tcccttctg gggactgtgg ggggtggtca aaagacctct atgccccacc 900
tccttctcc ctctgccctg ctgtgccctg ggcaggggga gaacagccca cctcgtgact 960
gggctgcca gcccgcccta tccctggggg agggggcggg acagggggag ccctataatt 1020
ggacaagtct gggatccttg agtcctactc agccccagcg gaggtgaagg acgtccttcc 1080
ccaggagccg gtgagaagcg cagtcggggg caccgggatg agctcagggg cctctagaaa 1140
gagctgggac cctgggaagc cctggcctcc aggtagtctc aggagagcta ctgggggtcg 1200
ggcttgggga gaggaggagc gggggtgagg caagcagcag gggactggac ctgggaaggg 1260
ctgggcagca gagacgaccg gacccgctag aagggtgggt ggggagagca gctggactgg 1320
gatgtaagcc atagcaggac tccacgagtt gtcactatca ttatcgagca cctactgggt 1380
gtccccagtg tcctcagatc tccataactg gggagccagg ggcagcgaca cggtagctag 1440
ccgtcgattg gagaacttta aaatgaggac tgaattagct cataaatgga acacggcgct 1500
taactgtgag gtgggagctt agaattgtaa gggagaatga ggaatgcgag actgggactg 1560
agatggaacc ggcgggtggg aggggtggg gggatggaat ttgaaccccg ggagaggaag 1620
atggaatttt ctatggaggc cgacctggg atggggagat aagagaagac caggagggag 1680
ttaaataggg aatgggttgg gggcggttg gtaaatgtgc tgggattagg ctgttcaga 1740
taatgcaaca aggcctggaa ggctaacctg gggtagggc gggttgggg cgctgggggt 1800
gggaggagtc ctactggcg gtgattgac agtttctct tccccagact ggccaatcac 1860
aggcaggaag atgaaggttc tgtgggtgc gtgctggc acattcctgg caggatatggg 1920
ggcggggctt gctcggttcc ccccgctct cccctctca tctcacctc aacctcctgg 1980
ccccattcag acagaccctg gggccctct tctgaggctt ctgtgctgct tctggctct 2040

gaacagcgat ttgacgctct ctgggcctcg gtttcccca tccttgagat aggagttaga 2100
agttgttttg ttgttgttgt ttgttgttgt tgtttgttt ttttgagatg aagtctcgct 2160
ctgtcgccca ggctggagtg cagtggcggg atctcgctc actgcaagct ccgcctcca 2220
ggtcacgcc attctcctgc ctacgcctcc caagtagctg ggactacagg cacatgccac 2280
cacacccgac taactttttt gtattttcag tagagacggg gtttcacat gttggccagg 2340
ctggtctgga actcctgacc tcaggtagtc tgcccgtttc gatctccaa agtgcctggga 2400
ttacaggcgt gagccaccgc acctggctgg gagtiagagg ttctaatgc attgcaggca 2460
gatagtgaat accagacacg gggcagctgt gatctttatt ctccatcacc cccacacagc 2520
cctgcctggg gcacacaagg acactcaata catgcttttc cgctgggccg gtagctcacc 2580
cctgtaatcc cagcactttg ggaggccaag gtgggaggat cacttgagcc caggagtcca 2640
acaccagcct gggcaacata gtgagaccct gtctctacta aaaatacaaa aattagccag 2700
gcatggtgcc acacacctgt gctctcagct actcaggagg ctgaggcagg aggatcgctt 2760
gagcccagaa ggtcaagggt gcagtgaacc atgttcaggc cgctgcactc cagcctgggt 2820
gacagagcaa gacctgttt ataaatacat aatgctttcc aagtattaa accgactccc 2880
ccctaccct gccacatg gctccaaaga agcatttgtg gagcaccttc tgtgtgcccc 2940
taggtagcta gatgcctgga cggggtcaga aggaccctga cccgacctg aactgtttcc 3000
acacaggatg ccaggccaag gtggagcaag cggaggagac agagccggag cccgagctgc 3060
gccagcagac cgagtggcag agcggccagc gctgggaact ggcactgggt cgcttttggg 3120
attacctgcg ctgggtgcag acactgtctg agcagggtga ggaggagctg ctacgtccc 3180
aggtcacca ggaactgagg tgagtgtccc catcctggcc cttgacctc ctggtggcg 3240
gctatactc cccaggtcca ggtttcattc tgcccctgtc gctaagtctt ggggggctg 3300
ggtctctgct ggttctagct tcctcttccc attctgact cctggcttta gctctctgga 3360
attctctctc tcagctttgt ctctctctc tccctctga ctacgtctc cacactcgtc 3420

ctggctctgt ctctgtcctt ccctagctct tttatataga gacagagaga tggggtctca 3480
ctgtgttgcc caggctggtc ttgaacttct gggctcaagc gatcctcccg cctcggcctc 3540
ccaaagtgtt gggattagag gcatgagcac ctggccggc ctcctagctc ctctctcgtc 3600
tctgcctctg ccctctgcat ctgctctctg catctgtctc tgtctccttc tctcggcctc 3660
tgccccgttc ctctctctcc tcttgggtct ctctggctca tccccatctc gcccgcacca 3720
tcccagccct tctccccgc ctccccactg tgcgacacc tcccgcctc tcggccgcag 3780
ggcgctgatg gacgagacca tgaaggagt gaaggcctac aaatcggaac tggaggaaca 3840
actgaccccg gtggcggagg agacgcgggc acggctgtcc aaggagctgc aggcggcgca 3900
ggccccgtc ggcgcgga tggaggacgt gcgcggccgc ctgggtcagt accgcggcga 3960
ggtgcaggcc atgtcggcc agagcaccga ggagctgcgg gtgcgcctc cctccacct 4020
gcgcaagctg cgttaagcggc tcctccgca tccgatgac ctgcagaagc gcctggcagt 4080
gtaccaggcc ggggccccgc agggcgccga gcgcggcctc agcgccatcc gcgagcgct 4140
ggggccccctg gtggaacagg gccgctgctg ggccgccact gtgggtctcc tggccggcca 4200
gccgctacag gagcggggcc aggcctgggg cgagcggctg cgcgcgcgga tggaggagat 4260
gggcagccgg acccgcgacc gccctggacga ggtgaaggag caggtggcgg aggtgcgcgc 4320
caagctggag gagcagggcc agcagatacg cctgcaggcc gaggccttcc agggccgcct 4380
caagagctgg ttcgagcccc tgggtggaaga catgcagcg cagtgggccc ggctgggtga 4440
gaagggtcag gctgccgtgg gcaccagcg cggccctgtg ccagcgaca atcactgaac 4500
gccgaagcct gcagccatgc gacccacgc caccctgtc ctctgcctc cgcgagcct 4560
gcagcgggag accctgtccc cggccagcc gtctctctgg ggtggaccct agtttaataa 4620
agattcacca agtttcacgc atctgtctgg cccccctgt gatctctct aagccccagc 4680
ctcagtttct ctttctgccc acatactgcc acacaattct cagccccctc ctctccatct 4740
gtgtctgtgt gtatctttct ctctgccctt ttttttttt tagacggagt ctggctctgt 4800

cacccaggct agagtgcagt ggcacgatct tggctcactg caacctctgc ctcttgggtt 4860
caagcgattc tgctgcctca gtagctggga ttacaggctc acaccaccac acccggttaa 4920
tttttgtatt tttagtagag acgagctttc accatgttgg ccaggcagggt ctcaaactcc 4980
tgaccaagtg atccaccgcg cggcctccca aagtgtgag attacaggcc tgagccacca 5040
tgcccgccct ctgccctct tttttttta gggggcaggg aaaggctca cctgtcacc 5100
cgccatcaca gctcactgca gcctccacct cctggactca agtgataagt gatcctccg 5160
cctcagcctt tccagtagct gagactacag gcgcatacca ctaggattaa ttggggggg 5220
ggtgggtgtg gtggagatgg ggtctggctt tgttggccag gctgatgtgg aattcctggg 5280
ctcaagcgat actccacct tggcctcctg agtagctgag actactggct agcaccacca 5340
cacccagctt ttattatta ttttagaga caaggctca atatgttgcc caggctagtc 5400
tcaaaccctt ggctcaagag atcctccgcc atcgccctcc caaagtgtg ggattccagg 5460
catgggctcc gagcggcctg cccaacttaa taatatgtt cctagagttg cactc 5515

<210> 2
<211> 5373
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2
gaattcctgc aaaccagcg caactacggt ccccggtca gaccaggat ggggccagaa 60
cggacagggg ccgcccgt ggcgtgctg ctggtgttag cgctcagtca aggcatttta 120
aattgttgtt tggcctacaa tgttggctc ccagaagcaa aaatatittc cggtccttca 180
agtgaacagt ttgggtatgc agtcagcag ttataaatc caaaaggcaa ctggttactg 240
gttggttcac cctggagtgg ctttctgag aaccgaatgg gagatgtgta taaatgtcct 300
gttgacctat cactgccac atgtgaaaa ctaaatgtc aaactcaac aagcattcca 360
aatgttactg agatgaaaac caacatgagc ctccgcttga tctcaccag gaacatggga 420
actggagggt tttcacatg tggctctctg tgggcacagc aatgtgggaa tcagtattac 480

acaacgggtg tgtgttctga catcagtcct gattttcagc tctcagccag ctctcacct 540
gcaactcagc cctgcccttc cctcatagat gttgtgggtg tgtgtgatga atcaaatagt 600
atttatcctt gggatgcagt aaagaatitt ttggaaaaat ttgtacaagg ccttgatata 660
ggccccacaa agacacaggt ggggttaatt cagtatgcca ataatccaag agttgtgttt 720
aacttgaaca catataaaac caaagaagaa atgattgtag caacatccca gacatcccaa 780
tatgttgggg acctcacaaa cacattcgga gcaattcaat atgcaagaaa atatgcctat 840
tcagcagctt ctggtgggcg acgaagtgt acgaaagtaa tggtagttgt aactgacggt 900
gaatcacatg atggttcaat gttgaaagct gtgattgac aatgcaacca tgacaatata 960
ctgaggtttg gcatagcagt tcttgggtac ttaaacagaa acgcccttga tactaaaaat 1020
ttaataaaag aaataaaagc gatcgctagt attccaacag aaagatactt tttcaatgtg 1080
tctgatgaag cagctctact agaaaaggct gggacattag gagaacaaat tttcagcatt 1140
gaaggctactg ttcaaggagg agacaacttt cagatggaaa tgtcacaagt gggattcagt 1200
gcagattact ctctcaaaa tgataattctg atgctgggtg cagtgggagc ttttggcttg 1260
agtgggacca ttgtccagaa gacatctcat ggccatttga tctttcctaa acaagccttt 1320
gaccaaattc tgcaggacag aaatcacagt tcatatttag gttactctgt ggctgcaatt 1380
tctactggag aaagcactca cttgtgtgct ggtgctctc gggcaaatta taccggccag 1440
atagtgtat atagtgtgaa tgagaatggc aatatcacgg ttattcaggc tcaccgaggt 1500
gaccagattg gctcctatit ttgtagtgtg ctgtgttcag ttgatgtgga taaagacacc 1560
attacagacg tgctcttggg aggtgcacca atgtacatga gtgacctaaa gaaagaggaa 1620
ggaagagtct acctgtttac tatcaaaaag ggcatitttg gtcagcacca atttcttgaa 1680
ggccccgagg gcattgaaaa cactcgattt ggttcagcaa ttgcagctct ttcagacatc 1740
aacatggatg gctttaatga tgtgattgtt ggttcaccac tagaaaatca gaattctgga 1800
gctgtataca ttacaatgg tcatcagggc actatccgca caaagtattc ccagaaaatc 1860

tiggatccg atggagcctt taggagccat ctccagtact tiggaggtc ctiggatggc 1920
tatggagatt taaatgggga ttccatcacc gatgtgtcta ttggtgcctt tggacaagtg 1980
gttcaactct ggtcacaaag tattgctgat gtagctatag aagcttcatt cacaccagaa 2040
aaaatcactt tggtaacaa gaatgctcag ataattctca aactctgctt cagtgcacaaag 2100
ttcagaccta ctaagcaaaa caatcaagt gccattgtat ataacatcac acttgatgca 2160
gatggatttt catccagagt aacctccagg gggttattta aagaaaacaa tgaaagggtgc 2220
ctgcagaaga atatggtagt aaatcaagca cagagttgcc ccgagcacat catttatata 2280
caggagccct ctgatgttgt caactctttg gatttgcgtg tggacatcag tctggaaaac 2340
cctggcacta gccctgccct tgaagcctat tctgagactg ccaaggctct cagtattcct 2400
ttccacaaag actgtgggtga ggatggactt tgcatttctg atctagtcct agatgtccga 2460
caaataccag ctgctcaaga acaacccttt attgtcagca accaaaacaa aaggttaaca 2520
ttttcagtaa cactgaaaaa taaaaggga agtgcataca aacttggaat tgttgttgat 2580
ttttcagaaa acttgttttt tgcattcttc tccctaccgg ttgatgggac agaagtaaca 2640
tgccagggtg ctgcatctca gaagtcgtt gcctgcgatg taggctaccc tgcittaaag 2700
agagaacaac aggtgacttt tactattaac ttgacttca atcttcaaaa ctttcagaat 2760
caggcgtctc tcagtttcca agccttaagt gaaagccaag aagaaaacaa ggctgataat 2820
ttggtcaacc tcaaaattcc tctcctgtat gatgctgaaa ttactttaac aagatctacc 2880
aacataaatt ttatgaaat ctcttcggat gggaatgttc ctccaatcgt gcacagtitt 2940
gaagatgttg gtccaaaatt catcttctcc ctgaaggtaa caacaggaag tgttccagta 3000
agcatggcaa ctgtaatcat ccacatccct cagtatacca aagaaaagaa cccactgatg 3060
tacctaactg gggtgcaaac agacaaggct ggtgacatca gttgtaatgc agatatcaat 3120
ccactgaaaa taggacaaac atcttcttct gtatctttca aaagtgaaaa tttcaggcac 3180
accaaagaat tgaactgcag aactgcttcc ttagtaatg ttacctgctg gttgaaagac 3240

gttcacatga aaggagaata ctttgtaat gtgactacca gaatttgaa cgggactttc 3300
gcatcatcaa cggtccagac agtacagcta acggcagctg cagaaatcaa cacctataac 3360
cctgagatat atgtgattga agataacact gttacgattc ccctgatgat aatgaaacct 3420
gatgagaaag ccgaagtacc aacaggagtt ataataggaa gtataattgc tggaatcctt 3480
ttgctgttag ctctggttgc aattttatgg aagctcggct tcttcaaag aaaatatgaa 3540
aagatgacca aaaatccaga tgagattgat gagaccacag agctcagtag ctgaaccagc 3600
agacctacct gcagtgggaa cgggcagcat cccagccagg gtttgcgttt tgcgtgcatg 3660
gatttctttt taaatcccat atttttttta tcatgtcgta ggtaactaa cctggatttt 3720
taagagaaaa ctgcaggta gtttggatga agaaattgtg gggggggggg gaggtgcggg 3780
gggcaggtag ggaaataata gggaaaatac ctattttata tgatggggga aaaaaagtaa 3840
tctttaact ggctggccca gagtttacct tctaatttgc attgtgtcag aaacatgaaa 3900
tgcittcaag catgacaact tttaaagaaa aatatgatac tctcagattt taagggggaa 3960
aactgttctc tttaaaatat ttgtctttaa acagcaacta cagaagtga agtgcttgat 4020
atgtaagtac ttccacttgt gtatatatta atgaatatgt atgttaacaa gaggggaaaa 4080
caaacacag gttttttcaa tttatgtctg tcatccaaag ttgccacaga tgatacttcc 4140
aagtataat tttatttata aactaggtaa aatttgttgt tggttccttt tataccacgg 4200
ctgccccttc cacaccccat cttgtcttaa tgatcaaac atgcttgaat aactgagctt 4260
agagtatacc tcctatatgt ccatttaagt taggagaggg ggcgatatag agactaaggc 4320
acaaaatttt gtttaaaact cagaatataa catttatgta aaatcccatc tgctagaagc 4380
ccatcctgtg ccagaggaag gaaaaggagg aaatttcctt tctcttttag gaggcacaac 4440
agtctcttc taggatttgt ttggctgact ggcagtaacc tagtgaattt ttgaaagatg 4500
agtaatttct ttggcaacct tcctcctccc ttactgaacc actctccac ctctgggtgg 4560
taccattatt atagaagccc tctacagcct gactttctct ccagcgggtcc aaagtatatc 4620

cctccittac ccctcatcca aagttccac tccttcagga cagctgctgt gcattagata 4680
ttagggggga aagtcacatctg ttttaatttac acacttgcat gaattactgt atataaactc 4740
cttaacttca gggagctatt ttcatttagt gctaacaag taagaaaaat aagctagagt 4800
gaatttctaa atgttggat gttatggat gtaacaatg taaagtaaaa cactctcagg 4860
attcaccag aagttacaga tgaggcactg gaaaccacca ccaaattagc aggtgcacct 4920
tctgtggctg tctgttttct gaagtacttt ttcttcaca agagtgaatt tgacctaggc 4980
aagtttgctc aaaaggtaga tcctgagatg atttggcag attgggataa ggcccagcaa 5040
tctgcatttt aacaagcacc ccagtcacta ggatgcagat ggaccacact ttgagaaaca 5100
ccacccattt ctactttttg cactttattt tctctgttcc tgagcccca cattctctag 5160
gagaaactta gattaaaatt cacagacact acatatctaa agctttgaca agtccttgac 5220
ctctataaac ttcagagtcc tcattataaa atgggaagac tgagctggag ttcagcagtg 5280
atgcttttta gttttaaaag tctatgatct gatctggact tcctataata caaatacaca 5340
atcctccaag aatttgactt ggaaaaggaa ttc 5373

<210> 3
<211> 1178
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (881)..(881)
<223> n stands for any base

<400> 3
ggggaagcaa aggagaagct gagaagatga aggaaaagtc agggctctgga ggggcggggg 60
tcaggagct cctgggagat atggccacat gtagcggctc tgaggaatgg gttacaggag 120
acctctgggg agatgtgacc acagcaatgg gtaggagaat gtccagggt atggaagtcg 180

agtatcgggg accccccctt aacgaagaca gggccatgta gagggcccca gggagtgaaa 240
gagcctccag gacctccagg tatggaatac aggggacgtt taagaagata tggccacaca 300
ctggggccct gagaagttag agcttcatga aaaaaatcag ggacccca gttccttga 360
agccaagact gaaaccagca ttatgagtct ccgggtcaga atgaaagaag aaggcctgcc 420
ccagtggctt gtgaattccc gggggtgatt tcactcccg ggcgtgccca ggcttgtccc 480
tgctaccccc acccagcctt tcctgaggcc tcaagctgcc accaagcccc cagctccttc 540
tccccgcaga cccaaacaca ggcctcagga ctcaacacag cttttccctc caacccggtt 600
ttctctccct caaggactca gctttctgaa gccctccca gttctagttc tatcttttc 660
ctgcatcctg tctggaagt agaaggaaac agaccacaga cctgggtccc aaaagaaatg 720
gaggcaatag gttttgagg gcatggggac ggggttcagc ctccagggtc ctacacacaa 780
atcagtcagt ggcccagaag accccctcg gaatcggagc agggaggatg gggagtgtga 840
ggggtatcct tgatgcttgt gtgtcccaa ctttccaaat ncccccccc gcgatggaga 900
agaaaccgag acagaagggt caggggccac taccgttcc tccagatgag cttatgggtt 960
tctccaccaa ggaagttttc cgctggttga atgattctt cccgcccctc ctctcggccc 1020
agggacatat aaaggcagtt gttggcacac ccagccagca gacgtccct cagcaaggac 1080
agcagaggac cagctaagag ggagagaagc aactgcagac cccccctgaa aacaaccctc 1140
agacgccaca tcccctgaca agctgccagg caggttct 1178

<210> 4
<211> 1523
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 4
gggtcagtg gggagatgga gcaactgcgt caggaagcgg agcagctcaa gaagcagatt 60
gcagatgcca ggaaagcctg tgctgacgtt actctggcag agctgggtgtc tggcctagag 120
gtggtgggac gagtccagat gcggacgagg cggacgttaa ggggacacct ggccaagatt 180

tacgccatgc actgggccac tgattctaag ctgctggtaa gtgcctcgca agatgggaag 240
ctgatcgtgt gggacagcta caccaccaac aaggtgcacg ccatcccact gcgctcctcc 300
tgggtcatga cctgtgccata tgcctcatca gggaactttg tggcatgtgg ggggcaggac 360
aacatgtgtt ccatctacaa cctcaaatcc cgtgagggca atgtcaaggt cagccgggag 420
ctttctgctc acacaggtta tctctcctgc tgccgcttcc tggatgacaa caatattgtg 480
accagctcgg gggacaccac gtgtgccttg tgggacattg agactgggca gcagaagact 540
gtattttgtg gacacacggg tgactgcatg agcctggctg tgtctcctga cticaatctc 600
ttcatttcgg gggcctgtga tgccagtgcc aagctctggg atgtgcgaga ggggacctgc 660
cgtcagactt tcactggcca cgagtccggac atcaacgcca tctgtttctt cccaatgga 720
gaggccatct gcacgggctc ggatgacgct tcctgccgct tgtttgacct gcgggcagac 780
caggagctga tctgcttctc ccacgagagc atcatctgcg gcatcacgtc cgtggccttc 840
tccctcagtg gccgcctact attcgctggc tacgacgact tcaactgcaa tgtctgggac 900
tccatgaagt ctgagcgtgt gggcatcctc tctggccacg ataacagggt gagctgcctg 960
ggagtacag ctgacgggat ggctgtggcc acaggttctt gggacagctt cctcaaaatc 1020
tggaactgag gaggctggag aaaggggaagt ggaaggcagt gaacacactc agcagcccc 1080
tgcccgacct catctattc aggtgttctc ttctatattc cgggtgccat tcccactaag 1140
ctttctcctt tgagggcagt ggggagcatg ggactgtgcc tttgggaggc agcatcaggg 1200
acacaggggc aaagaactgc ccatctcctt ccatggcctt tccctccca cagtcctcac 1260
agcctctccc ttaatgagca aggacaacct gccctcccc agccctttgc agggccagca 1320
gacttgagtc tgaggcccca ggccctagga ttccctcccc agagccacta cctttgtcca 1380
ggcctgggtg gtatagggcg tttggccctg tgactatggc tctggcacca ctagggtcct 1440
ggccctcttc ttattcatgc tttctccttt ttctaccttt tttctctcc taagacacct 1500
gcaataaagt gtagcaccct ggt 1523

<210> 5
<211> 1419
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 5

```
gaattctgag ggcagagcgg gccactttct aggcctctga tttcatactg tgggtgtagt    60
tacttctgag aggacagcct gctgccagag ctctattttt tatgtagag gctccttctg    120
cctgcagact ctgctgtctg ggaagggcac agcgtagga gggagagga ggtgtgagtc    180
cctccgtgga cccgctgctt tgtacttctc tatctcatit ctttttcagc accactctgg    240
gaaatcagta ttccagcccc attttatcct cagaaaatg aggcctctgag atgttatctc    300
tgtgacctgg gtcctattac gtgccaaagg catcatttaa gcctaagaig tcttggctcc    360
aagggtcag catctggaag acaggcgctt catcctgcca tccctgctgc ggcttctactg    420
tggcccaggg gacatctcag cccgagaagg tcagcgcccc cctcctggac caccgactcc    480
ccgcagaact cctctgtgcc ctctcctcac cagaccttgt tcttcccagt tgcctccaca    540
gccagggggc agtgagggtt gctcttcccc cagccccact gaggaacca ggaaggtaga    600
cgagagaatc agtcttggtg ggggctgggg agggccccag acatgagacc agctcctccc    660
ccaggggatg ttatcagtgg gtccagaggg caaaataggg agcctggtgg agggaggggc    720
aaaggcctcg ggctctgagc ggcttggcc ttctccacca acccctccct acactcaggg    780
ggagcgggcg gtggggcaca cagggtgggg ggcgggtggc gggctgctgg gtgagcagca    840
ctgcctgcc tggattgaaa ccagagatg gaggtgctgg gaggggctgt gagagctcag    900
ccctgtaacc aggccttgcc ggagccactg atgcccggtc ttctgtgcct ttactccaaa    960
catccccag cccaagccac ccacttgttc tcaagtctga agaagaagtc cctcaccct    1020
ctactccagg ctgtgttcag ggcttggggc tgggtggagg aggggcctga aattccagt    1080
tgaaaggctg agatgccga gcccttggcc tatgtccaag ccatttccc tctctacca    1140
```

13/54

gcctctccct ggggagccag tcagctagga aggaatgagg gctccccagg cccaccccca 1200
gttcctgagc tcatctgggc tgcaggcctg gcgggacagc agcgtggact cagtctccta 1260
gggatttccc aactctcccg cccgcttgct gcatctggac accctgcctc aggccctcat 1320
ctccactggt cagcaggiga cctttgccca gcgcccctggg tcctcagtgc ctgctgccct 1380
ggagatgata taaaacaggc cagaaccctc ctgcctgtc 1419

<210> 6
<211> 1278
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 6
ccagacaagt gatttttgag gagtccctat ctataggaac aaagtaatta aaaaaatgta 60
tttcagaatt tacaggccca tgtgagatat gatttttta aatgaagatt tagagtaatg 120
ggtaaaaaag aggtatttgt gtgtttgttg attgttcagt cagtgaatgt acagcttcctg 180
cctcatatcc aggccaccatc tcttcctgct ctttgttgtt aaatgttcca ttcctgggta 240
atttcattgc tgccatcgtg gatatgccgt ggctccctga acctgcttgt gtigaagcag 300
gatcttccct ccgtgccctt cagtgcccta ataccaigta ttttaaggctg gacacatcac 360
cactcccaac ctgcctcacc cactgcgtca ctttgtatca ctggcttctg gcgactctca 420
ccaaggcttc tgcattgcc tgttataacg actacaaaag caagtcttac ctataggaaa 480
ataagaatta taaccctttt actggicatt tgaaccttac catttgcaat ttgtacagca 540
taaacacaga acagcacatc tttcaatgcc tgcatcctga aggcattttg tttgtgtctt 600
tcaatctggc tgtgctattg ttggtgttta acagtctccc cagctacact ggaaacttcc 660
agaaggcact tttcacttgc ttgtgtgttt tccccagtgt ctattagagg cctttgcaca 720
gggtaggctc tttggagcag ctgaaggta cacatcccat gagcgggcag cagggtcaga 780
agtggccccc gtgttgccca agcaagactc tccccgccc tctgccctct gcacctccgg 840
cctgcatgtc cctgtggcct cttgggggta catctcccgg ggctgggtca gaaggcctgg 900

gtggttggcc tcaggctgtc acacacctag ggagatgctc ccgtttctgg gaaccttggc 960
cccgactcct gcaaacttcg gtaaattgtg aactcgaccc tgcaccggct cactctgttc 1020
agcagtgaaa ctctgcatcg atcactaaga ctctctggaa gaggtcccag cgtgagtgtc 1080
gcttctggca tctgtccttc tggccagcct gtggtctggc caagtgatgt aaccctcctc 1140
tccagcctgt gcacaggcag cctgggaaca gctccatccc caccctcag ctataaatag 1200
ggcctcgtga cccggccagg ggaagaagct gccgttgttc tgggtactac agcagaaggt 1260
aagccggggg cccctca 1278

<210> 7
<211> 3074
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 7
gaattccggg gagcaggaag agccaacatg ctggccccgc gcggagccgc cgtcctcctg 60
ctgcacctgg tcctgcagcg gtggctagcg gcaggcgccc aggccacccc ccaggctctt 120
gaccttctcc catcttccag tcagaggcta aaccaggcg ctctgctgcc agtcttgaca 180
gaccccgccc tgaatgatct ctatgtgatt tccaccttca agctgcagac taaaagtica 240
gccaccatct tcggctctta ctcttcaact gacaacagta aatatcttga atttactgtg 300
atgggacgct taagcaaagc catcctccgt tacctgaaga acgatgggaa ggtgcatttg 360
gtggttttca acaacctgca gctggcagac ggaaggcggc acaggatcct cctgaggctg 420
agcaatttgc agcgaggggc cggctcccta gagctctacc tggactgcat ccaggctgat 480
tccgttcaca atctccccag ggcctttgct ggccccctcc agaaacctga gaccattgaa 540
ttgaggactt tccagaggaa gccacaggac ttcttgaag agctgaagct ggtggtgaga 600
ggctcactgt tccaggctgc cagcctgcaa gactgcttcc tgcagcagag tgagccactg 660
gctgccacag gcacagggga ctttaaccgg cagtcttgg gtcaaatgac acaattaaac 720

caactcctgg gagaggtgaa ggaccttctg agacagcagg ttaaggaaac atcatttttg 780
cgaaacacca tagctgaatg ccaggcttgc ggtcctctca agtttcagtc tccgacccca 840
agcacggtgg tcgccccggc tccccctgca ccgccaacac gcccacctcg tcggtgtgac 900
tccaacccat gtttccgagg tgtccaatgt accgacagta gagatggcctt ccagtgtggg 960
ccctgccccg agggctacac aggaaacggg atcacctgta ttgatgttga tgagtgc aaa 1020
taccatccct gctacccggg cgtgcactgc ataaatttgt ctcttggtt cagatgtgac 1080
gcctgcccag tgggcctcac agggcccatg gtgcagggtg ttgggatcag ttttgccaag 1140
tcaaacaagc aggtctgcac tgacattgat gagtgtgaa atggagcgtg cgttcccaac 1200
tcgatctgcg ttaatacttt gggatcttac cgcigtgggc cttgtaagcc ggggtatact 1260
ggtgatcaga taaggggatg caaagtggaa agaaactgca gaaaccaga gctgaaccct 1320
tgcatgtga atgcccagtg cattgaagag aggcaggggg atgtgacatg tgtgtgtgga 1380
gtcggttggg ctggagatgg ctatatctgt ggaaaggatg tggacatcga cagttacccc 1440
gacgaagaac tgccaigtct tgccaggaac tgtaaaaagg acaactgcaa atatgtgcca 1500
aattctggcc aagaagatgc agacagagat ggcatggcg acgcttgtga cgaggatgct 1560
gacggagatg ggatccctgaa tgagcaggat aactgtgtcc tgattcataa tgtggaccaa 1620
aggaacagcg ataaagatat ctttggggat gcctgtgata actgcctgag tgtcttaaat 1680
aacgaccaga aagacaccga tggggatgga agaggagatg cctgtgatga tgacatggat 1740
ggagatggaa taaaaaacat tctggacaac tgcccaaaat ttcccaatcg tgaccaacgg 1800
gacaaggatg gtgatggtgt gggggatgcc tgtgacagtt gtcctgatgt cagcaaccct 1860
aaccagtctg atgtggataa tgatctggtt ggggactcct gtgacaccaa tcaggacagt 1920
gatggagatg ggcaccagga cagcacagac aactgcccc cgtcattaa cagtgcccg 1980
ctggacaccg ataaggatgg aattggtgac gagtgtgatg atgatgatga caatgatggt 2040
atcccagacc tgggtgcccc tggaccagac aactgccggc tgggtcccaa cccagcccag 2100

gaggatagca acagcgacgg agtgggagac atctgtgagt ctgacttiga ccaggaccag 2160
 gtcacgacg ggcacgacgt ctgcccagag aacgcagagg tcaccctgac cgacttcagg 2220
 gcttaccaga ccgtgggcct ggaicctgaa ggggatgccc agatcgatcc caactgggtg 2280
 gtcctgaacc agggcatgga gattgtacag accatgaaca gtgatcctgg cctggcagtg 2340
 gggatcacag cttttaatgg agttgacttc gaaggacact tccaigtgaa taccagaca 2400
 gatgatgact atgcaggctt tatctttggc taccaagata gctccagctt ctacgtggc 2460
 atgtggaagc agacggagca gacatatgg caagccaccc cattccgagc agttgcagaa 2520
 cctggcattc agtcaaggc tgtgaagtct aagacaggtc caggggagca tctccggaac 2580
 tccctgtggc acacggggga caccagtac caggtcaggc tgctgtgaa ggactccagg 2640
 aatgtgggct ggaaggacaa ggtgtcctac cgctggttc tacagcacag gcccagggtg 2700
 ggctacatca gggtagcatt ttatgaaggc tctgagttgg tggctgactc tggcgtcacc 2760
 atagacacca caatgcgtgg aggccgactt ggcgttttct gcttctctca agaaaacatc 2820
 atctgggtcca acctcaagta tcgctgcaat gacaccatcc ctgaggactt ccaagagttt 2880
 caaaccaga atttcgaccg cttcgataat taaaccaagg aagcaatctg taactgcttt 2940
 tcggaacact aaaaccatat atattttaac ttcaattttc tttagctttt accaaccaca 3000
 atatatcaaa acgttttatg tgaatgtggc aataaaggag aagagatcat ttttaaaaaa 3060
 aaaaaaaaaa aaaa 3074

<210> 8
 <211> 4593
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 8
 ggatccagct gtctctcctt gcgatcctgt cttcggggaa gtccacgtcc taggcaggtc 60
 ctcccaaagt gcccttgggt cggatcacc cttccagcgt cttgcaggtc ctgtgcacca 120
 cctccccac tccccattca aagccctctt ctctgaagtc tccggttccc agagctcttg 180

caatccaggc ttctcttga agtggctgta acatgtatga aaagaaagaa aggaggacca 240
agagatgaaa gagggctgca cgcgtggggg cccgagtggg gggcggggac agtcgtcttg 300
ttacaggggt gctggccttc cctggcgcct gccctgtcg gccccggcg agaacctccc 360
tgcgccaggg cagggtttac tcatccggc gaggtgatcc catgcgcgag ggccggcgca 420
agggcgccca gagaaccag caatccgagt atgcggcatc agcccttccc accaggcact 480
tccttcttt tccgaacgt ccaggaggg agggccgggc actataaac tcgagccctg 540
gccgatccgc atgtcagagg ctgcctcgca ggggctgcgc gcagcggcaa gaagtgtctg 600
ggctgggacg gacaggagag gctgtcgcca tcggcgtcct gtgccccctt gctccggcac 660
ggccctgtcg cagtgcgcgc gctttcccg gcgcctgcac gcggcgcgc tgggtaacat 720
gcttggggtc ctggtccttg gcgcgtggc cctggccggc ctggggttcc ccgcacccgc 780
agagccgag ccgggtggca gccagtgcgt cgagcacgac tgcttcgcgc tctaccggg 840
ccccgcgacc ttctcaatg ccagtcagat ctgcgacgga ctgcggggcc acctaagac 900
agtgcgtcc tcgggtggctg ccgatgtcat ttcttgcga ctgaacggcg acggcggcgt 960
tggccggcg cgctctgga tcggcctgca gctgccacc ggctgcggcg accccaagcg 1020
cctcggggcc ctgcgggct tccagtgggt tacgggagac aacaacacca gctatagcag 1080
gtgggcacgg ctgcacctca atggggctcc cctctgcggc ccgttgtgctg tcgtgtctc 1140
cgctgctgag gccactgtgc ccagcgagcc gatctgggag gagcagcagt gcgaagtga 1200
ggccgatggc ttctctgctg agttccactt ccagccacc tgcaggccac tggctgtgga 1260
ggccggcgcc gcggctgccc ccgtctcgt cacctacggc acccggttcg cggcccgcg 1320
agcggacttc caggcgctgc cgggtggcag ctccggcggt gtggctcccc tcggcttaca 1380
gctaagtgtc accgcggcg ccggagcggg ccaggggcac tgggccaggg aggcggcggg 1440
cgcttgggac tgcagcgtgg agaacggcg ctgcgagcac gcgtgcaatg cgatccctgg 1500
ggctccccgc tgccagtgcc cagccggcg cgccctgcag gcagacgggc gctcctgcac 1560

cgcatccgag acgcagtcct gcaacgacct ctgcgagcac ttctgcgttc ccaaccccga 1620
ccagccgggc tcctactcgt gcatgtgcga gaccggctac cggctggcgg ccgaccaaca 1680
ccggtgcgag gacgtggatg actgcatact ggagcccagt ccgtgtccgc agcgctgtgt 1740
caacacacag ggtggcttcg agtgccactg ctaccctaac tacgacctgg tggacggcga 1800
gtgtgtggag cccgtggacc cgtgcttcag agccaactgc gactaccagt gccagcccct 1860
gaaccaaact agctacctct gcgtctgcgc cgagggttc gcgccattc cccacgagcc 1920
gcacaggtgc cagatgtttt gcaaccagac tgcctgtcca gccgactgcg accccaacac 1980
ccaggctagc tgtgagtgc ctgaaggcta catcctggac gacggtttca tctgcacgga 2040
catcgacgag tgcgaaaacg gcggcttctg ctccggggtg tgccacaacc tccccgtac 2100
cttcgagtgc atctcggggc ccgactcggc cttgtccgc cacattggca ccgactgtga 2160
ctccggcaag gtggacgggt gcgacagcgg ctctggcgag ccccgccca gcccgacgcc 2220
cggctccacc ttgactctc cggccgtggg gctcgtgcat tcgggcttgc tcataggcat 2280
ctccatcgcg agcctgtgcc tgggtgtggc gcttttggcg ctctctgcc acctgcgaa 2340
gaagcagggc gccgccaggg ccaagatgga gtacaagtgc gcggccctt ccaaggaggt 2400
agtgtgcag caggtgcgga ccgagcggac gccgcagaga ctctgagcgg cctccgtcca 2460
ggagcctggc tccgtccagg agcctgtgcc tcctacccc cagctttgt accaaagcac 2520
cttagctggc attacagctg gagaagacc tccccgcacc cccaagctg ttttcttcta 2580
ttccatggct aactggcgag ggggtgatta gagggaggag aatgagcctc ggcctcttc 2640
gtgacgtcac tggaccactg ggcaatgat gcaattttgt aacgaagaca cagactgcga 2700
tttgtcccag gtctcacta cggggcgag gagggtagc gttattggc ggcagccttc 2760
tgggcagacc ttgacctgt gggctagga tgactaaaat attatattt ttaagtatt 2820
taggtttttg ttgtttcct ttgtcttac ctgtatgtct ccagtatcca ctttgcacag 2880
ctctccgtc tctctctctc taaaactcc cacttgtcat gtgacaggta aactatctt 2940

gtgaattttt ttttcctagc cctctcacat ttatgaagca agccccactt attccccatt 3000
cttcctagtt ttctcctccc aggaactggg ccaactcacc tgagtcaccc tacctgtgcc 3060
tgaccctact tcttttgctc ttagctgtct gctcagacag aaccctaca tgaacagaa 3120
acaaaaacac taaaaataaa aatggccatt tgctttttca ccagatttgc taatttatcc 3180
tgaaatttca gattcccaga gcaaaataat tttaaacaaa ggttgagatg taaaaggtat 3240
taaattgatg ttgctggact gtcatagaaa ttacacccaa agaggatatt atctttactt 3300
ttaaacagtg agcctgaatt ttgttgctgt ttgatttgt actgaaaaat ggtaattgtt 3360
gctaattctc ttatgcaatt tccttttttg ttattattac ttatttttga cagtgttgaa 3420
aatgttcaga aggttgctct agattgcgag aagagacaaa caccctccag gagacagttc 3480
aagaaagctt caaactgcat gattcatgcc aattagcaat tgactgtcac tgttccttgt 3540
cactggtaga ccaaaataaa accagctcta ctggcttgtt ggaattggga gcttgggaat 3600
ggatcctgga ggatgccccaa ttagggccta gccttaatca ggtcctcaga gaatttctac 3660
catttcagag aggccttttg gaatgtggcc cctgaacaag aattggaagc tgccctgccc 3720
atgggagctg gttagaaatg cagaatccta ggctccaccc catccagttc atgagaatct 3780
atatttaaca agatctgcag ggggtgtgtc tgctcagtaa ttgaggaca accattccag 3840
actgcttcca attttctgga atacatgaaa tatagatcag ttataagtag caggccaagt 3900
caggccctta ttttcaagaa actgaggaat ttctttgtg tagctttgct ctttggtaga 3960
aaaggctagg tacacagctc tagacactgc cacacaggtt ctgcaaggtc tttggttcag 4020
ctaagctagg aatgaaatcc tgcttcagtg tatggaaata aatgtatcat agaaatgtaa 4080
cttttgtaag acaaaggttt tcctcttcta ttttgtaaac tcaaaatatt tgtacatagt 4140
tatttattta ttggagataa tctagaacac aggcaaaatc cttgcttatg acatcacttg 4200
tacaaaaata acaataaca atgtgctctc gggttggtgt tctgttcatt ttctccctc 4260
agtgccctca ttttatgtca ttaaatgggg ctacaaaacc atgcaaatgc tatgagatgc 4320

20/54

atggagggct gccctgtacc ccagcacitg tgttgtctgg tgatggcacc atctctgatt 4380
ttcaaagctt tttccagagg ctattatitt cactgtagaa tgatttcatg ctatctctgt 4440
gtgcacaaat atttatittc tttctgtaac cataacaact tcatataatga ggacttgtgt 4500
ctctgtgctt ttaaattgcat aaatgcatta taggatcatt tgttggaaatg aattaaataa 4560
acccttcctg gggcatctgg cgaatcccag ctg 4593

<210> 9
<211> 6163
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 9
tgggtctcc cccctctgtg tggggagaag tgtgccagag agacgcatgt cctcctcctg 60
tggaggggct gttctccacc accacatgtc ttcctaccaa tctgctcccc agagggctgc 120
ctgctgtgca cttgggtcct ggagcccttc tccaccgggt gagtggccag cagggtgtgg 180
ggttatgtga gggtagaaag gacagcaaag agaaatggcc tcccagctgg gggaggggca 240
ggcaaaactgg aacctacagg cactgacctt tgtcgagaag agtgtagcct tcccagaatg 300
ggaggagcag ggcagagcag gggtaggggg tgggtgtctg ttttctgagg gactgatcac 360
ttacttgggt gaatacagca cagccctggc tggccctaag gaaaggggac atgagcccag 420
ggagaaaata agagaggag ctgcacttag ggcttagcaa acacagtagt aagatggaca 480
cagccccaat cccattctt agctgggtcat tcctcgttag cttaaggttc tgaatctggt 540
gctggggaag ctgggccagg caagccagg cgcaaggaga gggtaatggg aggaggcca 600
ctcatgttga cagacctaca ggaaatcca atattgaatc aggtgcaagc ctctttgcac 660
aacttgtgaa aggaggagga agccatgtgg ggggtcctgt gaaggaaccg gaaggggttc 720
tgccaagggg gcaggaggc aggtgtgac tatgagacag atatgttagt gggcgctaa 780
gacaaggtaa gcccctaagg tgggcatcac ccagcaggtg cccgttcctg ggcagctggt 840

ctcaggaagg aagtcacaga actgttagcc catctcttgg cctcagataa tggagtattt 900
caggacttgg agtcacaga aaagctccag tggctttatg tgtggggta gatagggaaa 960
gatagagggt aatttctccc ataccgcctt ttaatcctga cctctagtgg tcccagttac 1020
agctttgtgc agtcccttc cccagcccca ctccccaccg cagaagttac cctcaacat 1080
attgcgcccg ttgccagtt cctcaccag gccctgcatc ccattttcca ctctcttctc 1140
caggctgaag ccacaatact ttcttctct atccccatcc cagattttct ctgacctaac 1200
aaccaagggt gtcagaatt taaggctaat taagataigt gtgtatacat atcatgtcct 1260
gctgcttca gcaggggtag gtggcaccaa atccatgtcc gattcactga ggagtcctga 1320
caaaaaggag acaccataatg ctttcttgc tttttcttt ctttcttct tttttttt 1380
tttttgagac ggagtttcc tctattgcc caggctggag tgcaatggg cgatctcggc 1440
tcaccacaac ctccgcctcc caggtacaag cgattctcct gtctcagcct cccaagtagc 1500
ttggattaca ggcatgaacc accacaccct gctagttttt ttgtatttcg tagagccggg 1560
gtttcaccat gtagtgagg ctggtagcga actcctgacc tcaggtagc caccgcctt 1620
ggactcccaa agtgctggga ttacaggcat gagccactgc acccggcaca ccatagtctt 1680
tcatacaag aaaatgtgag agaattcagg gcittggcag ttccaggctg gtcagcatct 1740
caagccctcc ccagcatctg ttaccctgc caggcagtct cttcctagaa acttggttaa 1800
atgttcactc ttcttgctac ttccaggata gattcttcac ctttggtccg ctttgcccc 1860
accctactct gccagaagt gcaagagcct aagccgcctc catggcccca ggaaggattc 1920
aggggagagg ccccaaacag ggagccacgc cagccagaca ccccgccag aatggagctg 1980
actggtgaga acacacctga ggggctaggg ccataatgaa acatgacaga aggggagaga 2040
gaaaggagac acgctgcagg gggcaggaag ctgggggaac ccattctccc aaaaataagg 2100
ggcttgaggg gtgattccc tgggtttcag gtctgggtcc tgaatggga ttcttggaat 2160
accagctgac aatgatttcc tctcatctt tcaacctcac ctctctcat ctaagaattg 2220

ctcctcgtgg tcatgcttct cctaactgca aggctaacgc tgtccagccc ggctcctcct 2280
gcttgtagacc tccgagtcct cagtaaacig cticgtgact cccatgtcct tcacagcaga 2340
ctggtagagaa ctccaacat tatccccitt atccgcgtaa ctggtaagac acccatactc 2400
ccaggaagac accatcactt cctctaactc ctigacccaa tgactattct tcccatattg 2460
tccccaccta ctgatcacac tctctgacaa ggattattct tcacaatata gcccgcatit 2520
aaaagctctc gtctagagat agtactcatg gaggactagc ctgcttatta ggctaccata 2580
gctctctcta tttcagctcc cttctcccc caccaatcct tttaacaga gccagtggcc 2640
agaggttcac cctttgccta cacctgtcct gctgcctgct gtggacttta gcttgggaga 2700
atggaaaacc cagatggtaa gaaagccatc cctaaccitg gcttccctaa gtctgtctt 2760
cagtttcca ctgcttcca tggattctcc aacattcttg agctttttaa aaatatctca 2820
ccttcagctt ggccacccta acccaatcta cattcaccta tgatgatagc ctgtggataa 2880
gatgatggct tgcaggcca atatgtgaat agatttgaag ctgaacacca tgaaaagctg 2940
gagagaaaac gctcatggcc atgcctttga cctattcccg ttcagctctc ttaaattggc 3000
atgaagaagc aagactcata tgtcatccac agatgacaca aagctgggaa gtaccactaa 3060
aataacaaaa gactgaatca agattcaaat cactgaaaga ctaggtcaaa aacaaggta 3120
aacaacagag atataaacit ctacatgttg gccgggggct cagcctgta atcccagcac 3180
tttgggaggc cgaggcaggc agatcacctg agggcaggag tttgagagca gcctggccaa 3240
catggcgaaa ccccgctctt actaagaata cagaattagc cgggcatggt agtgcatgcc 3300
tgtaatccca gctacttgga aggctgaagc aggagaatcc cttgaacca ggaggtaggag 3360
gttgtagtga gctgagatca tgccaatgca ctccagcctg ggtgacaaga gcaaaactcc 3420
gtctcaaaaa gaaaaaaaaa ttctacatgt gtaaattaat gagtaaagtc ctattccagc 3480
tttcaggcca caatgccctg ctccatcat ttaagcctct ggccctagca cttcctacga 3540
aaaggatctg agagaattaa attgccccca aacttacat gtaacattac tgaagctgct 3600

attcttaaag ctagtaattc ttgtctgttt gatgttttagc atccccattg tggaaatgct 3660
cgtacagaac tctattccga gtggactaca cttaaataata ctggcctgaa caccggacat 3720
ccccctgaag acatattgcta atttattaag agggaccata ttaaactaac atgtgtctag 3780
aaagcagcag cctgaacaga aagagactag aagcatgttt tatgggcaat agtttaaaaa 3840
actaaaatct atcctcaaga accctagcgt cctttcttcc ttcaggactg agtcagggaa 3900
gaagggcagt tcctatgggt cccttctagt cttttctttt catccttatg atcattatgg 3960
tagagtctca tacctacatt tagtttattt attattatta tttagacagg agtctcactc 4020
tatccccag gctggagtgc agtggcatga tctcaactca ctgcaacctc agcctcccgg 4080
attcaagcga ttctcctgtc tcagctctcc aagtagctgg gattacaggt gccaccacc 4140
atgccagct aatttgtgta ttgtgttag agatggggtt tcacatgtt gggcaggctg 4200
atcttgaact cctgacctca ggtgatccac ctgcctcagc ctcccaaagt gctgggatta 4260
caggcgtgag ccactgcacc cagccttcat tcagtttaa aatcaaatga tcctaaggtt 4320
ttgcagcaga aagagtaa at ttgcagcact agaaccaaga ggtaaaagct gtaacagggc 4380
agatttcagc aacgtaagaa aaaaggagct ctctcactg aaaccaagt taagaccagg 4440
ctggactaga ggacacggga gtttttgaag cagaggctga tgaccagctg tcgggagact 4500
gtgaaggaat tcctgccctg ggtgggacct tggctcctgtc cagtctcag cctgtatgat 4560
tcactctgct ggctactcct aaggctcccc accgccttt agtgtgccct ttgaggcagt 4620
gcgcttctct ctccatctc tttctcagga ggagaccaag gcacaggaca ttctgggagc 4680
agtgaccctt ctgctggagg gagtgatggc agcacgggga caactgggac ccacttgctt 4740
ctcatccctc ctggggcagc tttctggaca ggtccgtctc ctcttgggg ccctgcagag 4800
cctccttggg acccaggtaa gtccccagtc aagggatctg tagaaactgt tcttttctga 4860
ctcagctccc ctagaagacc tgagggaaga agggctcttc caggagctc aagggcagaa 4920
gagctgatct actaagagt ctccctgcc gccacaatgc ctgggtactg gcctcctgtc 4980

tttcctactt agacaaggga ggcctgagat ctggccctgg tgtttggcct caggaccatc 5040
ctctgccctc agcttcctcc acagggcagg accacagctc acaaggatcc caatgccatc 5100
ttcctgagct tccaacacct gctccgagga aaggcgcgtt tcctgatgct tgtaggaggg 5160
tccaccctct gcgtcaggcg ggccccaccc accacagctg tcccagcag aacctctcta 5220
gtcctcacac tgaacgagct cccaacagg acttctggat tgttggagac aaacttcact 5280
gcctcagcca gaactactgg ctctgggctt ctgaagtggc agcagggatt cagagccaag 5340
attcctggtc tgctgaacca aacctccagg tccctggacc aaatccccgg atacctgaac 5400
aggatacacg aactcttgaa tggaactcgt ggactctttc ctggaccctc acgcaggacc 5460
ctaggagccc cggacatttc ctcaggaaca tcagacacag gctccctgcc acccaacctc 5520
cagcctggat attctccttc cccaacccat cctctactg gacagtatac gctcttcctt 5580
cttccacca ccttgccac ccctgtggc cagctccacc ccctgcttc tgacccttct 5640
gttccaacgc ccaccctac cagccctctt ctaaacacat cctacacca ctcccagaat 5700
ctgtctcagg aagggttaagg ttctcagaca ctgccgacat cagcattgtc tcgtgtacag 5760
ctcccttccc tgcagggcgc ccctgggaga caactggaca agatttccta ctttctctg 5820
aaacccaaag ccctggtaaa agggatacac aggactgaaa agggaatcat ttttactgt 5880
acattataaa ccttcagaag ctatTTTTTT aagctatcag caatactcat cagagcagct 5940
agctcttttg tctatTTTct gcagaaattt gcaactcact gattctcaac atgctctttt 6000
tctgtgataa ctctgcaaag acctgggctg gcctggcagt tgaacagagg gagagactaa 6060
ccttgagtca gaaaacagag gaagggtaat ttctttgct tcaaattcaa ggccttccaa 6120
cgcccccatc cccttacta tcattctcag tgggactctg atc 6163

<210> 10
<211> 1505
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 10

gctggtcgga ggctcgagc gctgtcggcg agaagcagtc gggtttgag cgcttgggtc	60
gcgttgggtc gcggtggaac gcgcccaggg accccagttc ccgcgagcag ctccgcgccg	120
cgcttgagag actaagctga aactgtctgt cagctcccaa gatggtgcca cccaaattgc	180
atgtgctttt ctgacctgtc ggctgcctgg ctgtgggtta tccttttgac tggcaataca	240
taaatcctgt tgcccatatg aaatcatcag catgggtcaa caaaatacaa gtactgatgg	300
ctgctgcaag ctttggccaa actaaaatcc cccggggaaa tgggccttat tccgttgggt	360
gtacagactt aatgtttgat cacactaata agggcacctt ctgtcggtta tattatccat	420
ccaagataa tgatcgctt gacaccttt ggatcccaa taaagaatat ttttgggtc	480
ttagcaaatt tcttgaaca cactggctta tgggcaacat tttaggtta ctctttgtt	540
caatgacaac tcctgcaaac tggaaatccc ctctgaggcc tggtgaaaaa tatccacttg	600
ttgtttttc tcatggctt ggggcattca ggacattta ttctgtatt ggcattgacc	660
tggcatctca tgggtttata gttgtgtctg tagaacacag agatagatct gcatctgcaa	720
cttactattt caaggaccaa tctgtctgag aaatagggga caagtcttg ctctacctta	780
gaaccctgaa acaagaggag gagacacata tacgaaatga gcaggtagcg caaagagcaa	840
aagaatgttc ccaagctctc agtctgattc ttgacattga tcatggaaag ccagtgaaga	900
atgcattaga tttaaagttt gatatggaac aactgaagga ctctattgat agggaaaaaa	960
tagcagtaat tggacattct tttggtgag caacgggtat tcagactctt agtgaagatc	1020
agagattcag atgtggtatt gccctggatg catggatgtt tccactgggt gatgaagtat	1080
attccagaat tcctcagccc ctctttttta tcaactctga atatttcaa tctctgcta	1140
atatcataaa aatgaaaaaa tgctactcac ctgataaaga aagaaagatg attacaatca	1200
ggggttcagt ccaccagaat ttgtctgact tcacttttgc aactggcaaa ataattggac	1260
acatgtcaa attaaaggga gacatagatt caaatgtagc taitgatctt agcaacaaag	1320
cttcattagc attcttaca aagcatttag gacttcataa agattttgat cagtgggact	1380

gcttgattga aggagatgat gagaatctta ticcagggac caacattaac acaaccaatc 1440
aacacatcat gttacagaac tcttcaggaa tagagaaata caattaggat taaaataggt 1500
ttttt 1505

<210> 11
<211> 3834
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 11
cctgagacag aggcagcagt gatacccacc tgagagatcc tgtgtttgaa caactgcttc 60
ccaaaacgga aagtatttca agcctaaacc tttgggtgaa aagaactctt gaagtcatga 120
ttgcttcaca gtttctctca gctctcactt tgggtgcttct cattaaagag agtggagcct 180
ggctttacaa caccctccacg gaagctatga cttatgatga ggccagtgtc tattgtcagc 240
aaagggtacac acacctgggtt gcaattcaaa acaaagaaga gattgagtac ctaaactcca 300
tattgagcta ttcaccaagt tattactgga tiggaaatcag aaaagtcaac aatgtgtggg 360
tctgggtagg aaccagaaaa cctctgacag aagaagccaa gaactgggct ccagggtgaac 420
ccaacaatag gcaaaaagat gaggactgcg tggagatcta catcaagaga gaaaaagatg 480
tgggcatgtg gaatgatgag aggtgcagca agaagaagct tgccctatgc tacacagctg 540
cctgtaccaa tacatcctgc agtggccacg gtgaatgtgt agagaccatc aataattaca 600
cttgcaagtg tgaccttggc ttcagtggac tcaagtgtga gcaaattgtg aactgtacag 660
ccctggaatc ccctgagcat ggaagcctgg tttgcagtca cccactggga aacttcagct 720
acaattcttc ctgctctatc agctgtgata ggggttacct gccaaagcagc atggagacca 780
tgcagtgtat gtccctctgga gaatggagtg ctccctattcc agcctgcaat gtgggtgagt 840
gtgatgctgt gacaaatcca gccaatgggt tcgtggaatg tttccaaaac cctggaagct 900
tcccatggaa cacaacctgt acatttgact gtgaagaagg atttgaacta atgggagccc 960

agagccttca gtgtacctca tctgggaatt gggacaacga gaagccaacg tgtaaagctg 1020
tgacatgcag ggccgtccgc cagcctcaga atggctctgt gaggtgcagc cattccccig 1080
ctggagagtt caccttcaaa tcatcctgca acttcacctg tgaggaaggc ttcatgttgc 1140
agggaccagc ccaggttgaa tgcaccactc aagggcagtg gacacagcaa atcccagttt 1200
gtgaagcttt ccagtcaca gccttgtcca accccgagcg aggctacatg aattgtcttc 1260
ctagtgtctc tggcagtttc cgttatgggt ccagctgtga gttctcctgt gagcagggtt 1320
ttgtgttgaa gggatccaaa aggctccaat gtggcccccac aggggagtg gacaacgaga 1380
agcccacatg tgaagctgtg agatgcgatg ctgtccacca gccccgaag ggtttgggtga 1440
ggtgtgtctca ttccccattt ggagaattca cctacaagtc ctcttgtgcc ttcagctgtg 1500
aggagggatt tgaattatat ggatcaactc aacttgagtg cacatctcag ggacaatgga 1560
cagaagaggt tccttcctgc caagtggtaa aatgttcaag cctggcagtt ccgggaaaga 1620
tcaacatgag ctgcagtggg gagcccggtg ttggcactgt gtgcaagttc gcctgtcctg 1680
aaggatggac gctcaatggc tctgcagctc ggacatgttg agccacagga cactggtctg 1740
gcctgttacc tacctgtgaa gctcccactg agtccaacat tcccttggtg gctggacttt 1800
ctgctgtctg actctccctc ctgacattag caccatttct cctctggctt cggaaatgct 1860
tacggaaaagc aaagaaattt gttcctgccg gcagctgccg aagccttgaa tcagacggaa 1920
gctaccaaaa gccttcttac atcctttaag ttcaaaagaa tcagaaacag gtgcatctgg 1980
ggaactagag ggatacactg aagttaacag agacagataa ctctcctcgg gtctctggcc 2040
cttcttgctt actatgccag atgcctttat ggctgaaacc gcaacacca tcaccacttc 2100
aatagatcaa agtccagcag gcaaggacgg ctttcaactg aaaagactca gtgttcctt 2160
tcctactctc aggatcaaga aagtgttggc taatgaaggg aaaggatatt ttcttccaag 2220
caaaggtgaa gagaccaaga ctctgaaatc tcagaattcc ttttctaact ctcccttgct 2280
cgctgtaaaa tcttggcaca gaaacacaat attttgtggc tttctttctt ttgcccttca 2340

cagtgtttcg acagctgatt acacagttgc tgcataaga atgaataata attatccaga 2400
gttttagagga aaaaaatgac taaaaatatt ataacttaaa aaaatgacag atgttgaatg 2460
cccacaggca aatgcatgga gggttgttaa tgggtgcaa cctactgaat gctctgtgcg 2520
agggttacta tgcacaattt aatcacittc atccctatgg gattcagtcg ttcttaaaga 2580
gttcttaagg attgtgatat ttttacttgc attgaatata ttataatcct ccatacttct 2640
tcattcaata caagtgtggt agggacttaa aaaacttgta aatgctgtca actatgatat 2700
ggtaaaagtt acttattcta gattaccccc tcattgttta ttaacaaatt atgttacatc 2760
tgttttaaat ttatttcaaa aagggaact attgtcccct agcaaggcat gatgttaacc 2820
agaataaagt tctgagtgtt tttactacag ttgttttttg aaaacatggt agaattggag 2880
agtaaaaact gaatggaagg tttgtatatt gtcagatatt ttttcagaaa tatgtggttt 2940
ccacgatgaa aaacttccat gaggccaaac gttttgaact aataaaagca taaatgcaaa 3000
cacacaaagg tataatttta tgaatgtctt tgttggaata gaatacagaa agatggatgt 3060
gctttgcatt cctacaaaga tgtttgtcag atgtgatatg taaacataat tcttgtatat 3120
tatggaagat tttaatttca caatagaaac tcaccatgta aaagagtcac ctggtagatt 3180
tttaacgaat gaagatgtct aatagtatt ccctatttgt tttcttctgt atgttagggt 3240
gctctggaag agaggaaatgc ctgtgtgagc aagcatttat gtttatitat aagcagattt 3300
aacaattcca aaggaatctc cagtittcag ttgatcactg gcaatgaaaa attctcagtc 3360
agtaattgcc aaagctgctc tagccitgag gagtgtgaga atcaaaactc tcctacacit 3420
ccattaactt agcatgtgtt gaaaaaaaa gtttcagaga agttctggct gaacactggc 3480
aacgacaaag ccaacagtca aaacagagat gtgataagga tcagaacagc agaggttctt 3540
ttaaaggggc agaaaaactc tgggaaataa gagagaacaa ctactgtgat caggctatgt 3600
atggaataca gtgttatitt ctttgaaatt gtttaagtgt tgtaaatatt tatgtaaact 3660
gcattagaaa ttagctgtgt gaaataccag tgtggtttgt gtttgagttt tattgagaat 3720

29/54

tttaaattat aacttaaaat atttataat ttttaaagta tatatttatt taagcttatg 3780

tcagacctat ttgacataac actataaagg ttgacaataa atgtgcttat gttt 3834

<210> 12

<211> 5204

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

gtaatatctt gggcaagccc tagagcttct ttcctgacct ttagttaata agatgttatc 60

tggtcacatt cagtcacaat aatagactca ttttagtaat aaacatctta agactagtaa 120

ttaaaactct ttacttcaca ccaagtttcc tccccaagct tggcctgttc ctggctggca 180

gcctgaagta gggaaaggag agatatggtg accttttctt tgtaccttc tagctacctt 240

ctataacctg acccacata cataattgag ctgtggcttc tgactctact gggtttggg 300

atgagaggca gtgagagtaa aatgaaggag tggttttaat taatggcaca gctaaaactg 360

gattttgttc tctctgcaca tggcagatgt ttaaagctca ttccttcttt tatgcaagtt 420

tttacaccat ccagcctcat ttgtacctct tgaattttg ctgagtgcc taccacatt 480

caggatcaag acaaaaatca atgagcactt attgtgtgtc atgcacccta caaagtcca 540

ggatatttat ccaaactcct ggcaatgcta aacacaatgc aaaaagacat attagaaaac 600

gaatcttatt aacttttagct tttcaactgt atttcatcat aaagtcttac ttacaagat 660

aattgctgtt gtgaaaaagg gaaaggctat ggtctcattt cccagatgtt atttgatata 720

tgctataaat tatattacct ccaacatagt ctgcactttg aacttagaaa aacaatcttc 780

agacggcatg cattctaatt cttgaaataa gtatgccac aaactgtagt ttaagacaga 840

ataggtatgc ttctcatgtt ttaattcagt tgaatttcag aagatctcag gaatgtacag 900

aacgagaatt aagaattaat aagaataaga attaattaat tgcttgacat agagtagtta 960

gglgatttcc tgaactttaa gcttccacat cacagtatga agttggttca agataagaaa 1020

tataataaat tctcgcccaa ggacagacct gaatctctag ctgcctagag gctgactcaa 1080

ctgaaatcat ggcgtttgac agcacttgga aggtagaccg gagtgaaaac tatgacaagt 1140
tcatggaaaa aatgggtaaa gactttatit ctttgtggct cattcittgc tttcttacia 1200
acatttttct ttctaactcc taaatctcta ggagattaca gatagcttac agatagctcc 1260
tgatgtggta gagaggatc cagaagatgt tcagaggagg gaaaccatat tttcccttct 1320
tacattagga agaatccact atctactaa tggaagaaaa gattcittga gtgctgttct 1380
ctgaaacaca ccaaaaagat ccagaaatgt ttcttctact ctttaactga aaaatgactt 1440
ttttgttgt ttacagtaag aaaatggcag cgtgtaatga taacttccag atctgaaaat 1500
gttaaattct aggagatgga aaaacaaaga ccatataaga aagtaatgga aaaagtctc 1560
ttaaaattta tagctctgaa taagttagat ttaattctga tttcttctaa cttaaaaaag 1620
ttttggaata atcttgagaa gctgtgtagt tttctccagg gcgtttaatt taactgattt 1680
ataatttgat accaatactc tggcagccca tatactatac aagataggca aacaaatttg 1740
tgtcattccc ctaaaagaaa aatctgcatc aattatagct tacagtttag gaactctaag 1800
tttaaattta taaaagttgt agatcttat agtgattttg gcttaattt tgctaatttt 1860
ctcatttttg tgcagaaaag aaatgccaca agaagcaaat agaactataa agttcaaaat 1920
gttaaagcca ctgaagaaaa caaaggggca ttaagaaaa aagaatactg tatatgtgga 1980
attaaagatg tgcttctta taaatatatg aatatacatt ttaatccttc atttaattt 2040
tctagaattt gatitactta acactgaaat gaacagtttg ttaatcttat taaggttgct 2100
cagctctaag attctataat tctgtactct acttaatttt tctcaagta tggaanaaca 2160
actttaatca gtctcttga tcggattgaa cctgaacttc tatagaagca atctgaatgt 2220
tcttgtcaa aggcaatgct accgagtttt ctccaccc tcaaaataaa caaanaaac 2280
ataacttgga aanaataaca ctcttatgg gatttgactt tatttctcc attgtcttac 2340
cttttacagg gttaatatata gtgaaaagga agcttgacgc tcatgacaat ttgaagctga 2400
caattacaca agaaggaaat aaattcacag tcaagaatc aagcgctttt cgaacattg 2460

aagttgtttt tgaacttggg gtcaccttta attacaacct agcagacgga actgaactca 2520
gggtaagaat ttttttttt atgagcaatg caitcttgat ttttctaccc aatattaaaa 2580
tgatttctgc tctatttcat tggatgggtt aattaatgca ggtctccttc actaactgaa 2640
gaagccaatg aagtttgtct acattatata ttacacaaat tggcagggta tttaaataatg 2700
cttttatttt tatacgcctc tgtgaagaat ctgaattgaa cagtaagaat tagaaaacta 2760
tcttttgaat gactgaatat agacctattc ataaagaaat ttaaaactgt gtttttaaac 2820
agtacagcaa aagaagcctt tagagttaat atgtaaccta actgtaacat gttgaaataa 2880
taaaagaaat gaatagatga acaaatgagt gagttaccaa atggaaagat ttgatgtatt 2940
gtaggtcatt gggagtgtac ctttctatgt ttaagataac acattttagg aagtcacat 3000
tttcaacaaa ttttttaaaa acttttttta gcctcaacat ttttctattt aaattacatg 3060
tttgtaatga caatttaact actgaatggt ttatcgtaag ttatgtcttt ccttaattag 3120
taccacaatc acacaaatta aaacaagcac aggttattaa catctccgtg aaactaattt 3180
taaccatgac tatatttctg gacacgtaac atgaaagatt cagaaagaag tgctgctcat 3240
ctgccittaa attcagcgta tggaaattat tgaagagaac aagcataatg gttatcaaca 3300
catactcigt agcccaatgg cctaggttca atcctcactc tgtgacttta ggtgaatcac 3360
tgtgccatit tacagtctcc tcttctgcaa agtagagata gtagtatcag ttcataggg 3420
tcaccatgaa gattaaatga aaaagtgtgt ctacagaact cagaacagtg cctgacatgt 3480
gtaagaccct aataaatgcc attattatta ttattattat tattattatt attattatta 3540
tgtaggggac ctggagcctt gagggaaata aacttattgg aaaattcaaa cggacagaca 3600
atggaaacga actgaatact gtccgagaaa ttataggatga tgaactagtc caggtaggtt 3660
gtcaaattta tagctatttt caaaaggcaa aaattactac aaaacaataa tttttgtcac 3720
tgctgagcca gatcttcagt aaactgacta cttcttttct cataaatctt actgatttta 3780
aaaatattgt atagctatit tctgatgcct atttactaaa gacaacttat atatgtcaaa 3840

taatcaatgc ctatittaac tgaaaatata aatgactaca aaccaacatg tgitttataaa 3900
tggctgtatc ccatatctgt ataaatcttg ctatcaagta caagaaaaaa tigtataaac 3960
tcatactcat ataataatata tgaatatata atataaaaaat agtataaaact catatagtat 4020
aaaactataa tactactttt tcttaactta gatgtaaacc ttaaagataa attcttctgt 4080
ttgttaacac ctttcagact tatgtgtatg aaggagtaga agccaaaagg atctttataaa 4140
aggattgagc attattcttg gcgcacagtc caaaatacaa attggacaga agatctatat 4200
tgtaccagaa ctgtttatit caccatca agtataaggt tactgattga ttggtccitt 4260
tataaacatt ggtatatitc cattcatgcc aaagcaaaag aagtaaaagc taattaggat 4320
ttaatttgtt ttatattctc taagatatat atttactaaa agaatttgtg acattttaaa 4380
aaacaaaaat aaatattgca tccatgttgc ttatatgta gccttgcctt ttaaagaaa 4440
aagtatgtga atatgaattg acagattgtt ttcgtagaga gagggtccta ctcittcact 4500
caggctggaa tgcagtggag agatcatagc tcactgtaac ctcaaactcc tggactcatg 4560
caatcttctt gcctcaggct tctgagtagc taggactatg ggtacattcc acagtccca 4620
gctaattttt gttttgtttt ctttttattt ttttagaga tgggtcttg ctatatggc 4680
caggctggtc ttgaaccctt ggcctcaagc aatcctcttg cctcagctc tcaagtgtt 4740
tttttcttta catttgataa actaaaagca taggctgcat atgagtcitt aacatcttga 4800
actggttgtg aataattttc tggcactggt tgtaagtaat atctattatt ataaaaataa 4860
tatatgtca accagaaaac ttagaaataa gaaacacaaa tgtaaaataa gtatttccat 4920
aactcataat ccagagataa ttgccattct gattttgata gatatcctct cagctctctt 4980
ccctgggggc agatatttcc caatacatc cactttgaat aggatgatag gaaataaatg 5040
atgtactaca ttaaattaaa ttattgtatt acatttttgt acacatcagt cattcccagg 5100
cttggctgaa aatcaggatc atctgagaaa cttaacaat ttctgcattc ttaatctcca 5160
ctgttattct attatatcag aatcgctaata agaaccaaga attc 5204

<210> 13
<211> 2480
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 13
gacgctctgt gccttcggag gtccttctgc ctgacctgcc tcatgcctct cctcctcttg 60
ctgctcctgc tgccaagccc cttacacccc caccatct gtgaggctc caaagtggcc 120
agccacctag aagtgaactg tgacaagagg aatctgacag cgctgcctcc agacctgccg 180
aaagacacaa ccatcctcca cctgagttag aacctcctgt acacctctc cctggcaacc 240
ctgatgcctt acactcgctt cactcagctg aacctagata ggtgcgagct caccaagctc 300
caggtcgatg ggacgtgcc agtctgggg accctggatc tatcccacaa tcagctgcaa 360
agcctgccct tgctagggca gacactgcct gctctaccg tcctggagct ctcttcaac 420
cggctgacct cgctgcctct tggcgccctg cgtggctctg gcgaactcca agagctctac 480
ctgaaaggca atgagctgaa gacctgccc ccagggtcc tgacggccac acccaagctg 540
gagaagctca gctgggctaa caacaactg actgagctcc ccgctgggct cctgaatggg 600
ctggagaatc tcgacacctt tctcctccaa gagaactcgc tgtatacaat accaaagggc 660
ttttttgggt cccacctcct gccttttgct tttctccacg ggaaccctg gttatgcaac 720
tgtgagatcc tctattttcg tcgctggctg caggacaatg ctgaaaatgt ctacgtatgg 780
aagcaaggctg tggacgtcaa ggccatgacc tctaactgg ccagtgtgca gtgtgacaat 840
tcagacaagt ttcccgctca caaataccca ggaaaggggt gccccacctt tggatgatga 900
ggtgacacag acctatatga ttactaccca gaagaggaca ctgagggcga taaggctcgt 960
gccacaagga ctgtgtgtaa gttccccacc aaagccata caaccctg gggctctatc 1020
tactcatggt cacttgctt tctagacagc caaatgcct cctccttgca tccaacacaa 1080
gaatccacta aggagcagac cacattccca cctagatgga ccccaattt cacacttcac 1140

atggaatcca tcacattctc caaaactcca aaatccacta ctgaaccaac cccaagcccg 1200
accacctcag agcccgctcc ggagcccgcc ccaaacaatga ccaccctgga gccactcca 1260
agcccgacca cccagagcc cacctcagag cccgccccca gcccgaccac cccggagccc 1320
acccaatcc cgaccaatgc cacaagcccg accatcctgg tgtctgccac aagcctgatc 1380
actccaaaaa gcacattttt aactaccaca aaaccctgat cactcttaga atccacaaa 1440
aaaaccatcc ctgaacttga tcagccacca aagctccgtg gggctgctca agggcatttg 1500
gagagctcca gaaatgacct tttctccac cccgactttt gctgcctcct cccctgggc 1560
ttctatgtct tgggtctctt ctggctgctc ttgacctctg tggctctcat cctgctgctg 1620
agctgggttg ggcatgtgaa accacaggcc ctggactctg gccaaagtgc tgcctgacc 1680
acagccacac aaaccacaca cctggagctg cagaggggac ggcaagtgc agtgccccgg 1740
gcctggctgc tcttcttctg aggttcgctt cccactttcc gctccagcct ctctctgttg 1800
gtacggccta atggccgtgt ggggcctcta gtggcaggaa ggaggccctc agctctgagt 1860
cagggctgtg gtcaggacct gctgagcaca gtgagcatta ggtactctgg ccacagctc 1920
tgaggggtgg aggtttgggg accttgagag aagagcctgt gggctctcct attggaatct 1980
agtgggggt tggaggggta aggaacacag ggtgataggg gaggggtctt agttccttt 2040
tctgtatcag aagccctgtc ttcacaacac aggcacacaa tttagtccc agccaaagca 2100
gaaggggtaa tgacatggac ttggcggggg gacaagacaa agctcccgat gctgcatggg 2160
gcgctgccag atctcacggt gaaccatttt ggcagaatac agcatgggtc ccacatgcat 2220
ttatgcacag aagaaaatct ggaaagtgat ttatcaggat gtgagcactc gttgtgtctg 2280
gatgttaca atatgggtgg ttttattttc ttttccctg tttagcattt tctagttttc 2340
ttatcaggat gtgagcactc gttgtgtctg gatgttaca atatgggtgg ttttattttc 2400
ttttccctg tttagcattt tctagttttc cactattatt gtatattatc tgtataataa 2460
aaaataattt tagggttggg 2480

<210> 14
<211> 959
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 14
aagcttttac catggttaacc cctgggtcccg ttcagccacc accaccccac ccagcacacc 60
tccaacctca gccagacaag gttgttgaca caagagagcc ctcaggggca cagagagagt 120
ctggacacgt gggggagtca gccgtgtatc atcggaggcg gccgggcaca tggcagggat 180
gagggaaaga ccaagagtcc tctgttgggc ccaagtccta gacagacaaa acctagacaa 240
tcacgtggct ggctgcatgc cctgtggctg ttgggctggg cccaggagga gggaggggcg 300
ctctttcctg gaggtggctc agagcaccgg gtggacagcc ctgggggaaa acttccacgt 360
tttgatggag gttatctttg ataactccac agtgacctgg ttgcctaaag gaaaagcagg 420
caaacgtgag ctgttttttt tttctccaag ctgaacacta ggggtcctag gctttttggg 480
tcacccggca tggcagacag tcaacctggc aggacatccg ggagagacag acacaggcag 540
agggcagaaa ggtcaaggga ggttctcagg ccaaggctat tggggtttgc tcaattgttc 600
ctgaatgctc ttacacacgt acacacacag agcagcacac acacacacac acacatgcct 660
cagcaagtcc cagagaggga ggtgtcgagg gggacccgct ggctgttcag acggactccc 720
agagccagtg agtgggtggg gctggaacat gaggttcatct atttctgcc cacatctggt 780
ataaaaggag gcagtggccc acagaggagc acagctgtgt ttggctgcag ggccaagagc 840
gctgtcaaga agaccacac gccccctcc agcagctgaa ttcctgcagc tcagcagccg 900
ccgccagagc aggacgaacc gccaatcgca aggcacctct gagaacttca ggtaggaga 959

<210> 15
<211> 1337
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 15

cccccgacca tggcgaagct gattgcgctc accctcttgg ggatgggact ggcactcttc 60
aggaaccacc agtcttctta ccaaacacga cttaatgctc tccgagaggt acaaccgta 120
gaacttccta actgtaattt agttaagga atcgaaactg gctctgaaga catggagata 180
ctgcctaattg gactggcttt cattagctct ggattaaagt atcctggaat aaagagcttc 240
aaccccaaca gtcttggaat aatacttctg atggacctga atgaagaaga tccaacagtg 300
ttggaattgg ggaicactgg aagtaaattt gatgtaicct catttaacc tcatgggatt 360
agcacattca cagatgaaga taatgccatg tacctcctgg tggtaacca tccagatgcc 420
aagtcacag tggagtgtt taaatttcaa gaagaagaaa aatcgctttt gcatctaaaa 480
accatcagac ataaacttct gcctaatttg aatgatatg ttgctgtggg acctgagcac 540
ttttatggca caaatgatca ctatttctt gacccctact tacaatcctg ggagatgtat 600
ttgggttag cgtggctgta tgtgtctac tatagtccaa gtgaagttcg agtggtagga 660
gaaggatttg attttgctaa tggaaatcaac atttcacccg atggcaagta tgtctatata 720
gctgagttgc tggctcataa gattcatgtg tatgaaaagc atgctaattg gactttaact 780
ccattgaagt cccttgactt taataccctc gtggataaca tatctgtgga tcctgagaca 840
ggagaccitt gggttggatg ccatcccaat ggcatgaaaa tcttcttcta tgactcagag 900
aatcctcctg catcagaggt gcttcgaatc cagaacattc taacagaaga acctaaagt 960
acacaggttt atgcagaaaa tggcacagtg ttgcaaggca gtacagttgc cttgtgtac 1020
aaagggaaac tgctgattgg cacagtgtt cacaagctc ttactgtga gctctaacag 1080
accgatttg acccatgcca tagaaactga ggccattatt tcaaccgctt gccatattcc 1140
gaggaccag tgttcttagc tgaacaatga atgctgacc taaatgtgga catcatgaag 1200
catcaaagca ctgtttaact gggagtata tgatgtgtag ggctttttt tgagaatata 1260
ctatcaaatc agtcttggaa tacttgaaaa cctcatttac cataaaaatc cttctcacta 1320
aatggataa atcagtt 1337

37/54

<210> 16
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n stands for any base

<400> 16
ggacatggag gacgtncg 18

<210> 17
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> n stands for any base

<400> 17
cggacatgga ggacgtntg 19

<210> 18
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 18

38/54

cgcggtactg caccaggc

18

<210> 19

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>

<221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> n stands for any base

<400> 19

gagtctacct gtttactatc aanaa

25

<210> 20

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>

<221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> n stands for any base

<400> 20

gagtctacct gtttactatc aanga

25

<210> 21

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

39/54

<400> 21
accagtacta aagcaaatta aact

24

<210> 22
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> n stands for any base

<400> 22
ggccctgtct tcgttaangg

20

<210> 23
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> n stands for any base

<400> 23
atggccctgt cttcgtaan tg

22

<210> 24
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

40/54

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 24

ccagggctat ggaagtcgag tatc

24

<210> 25

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> n stands for any base

<400> 25

tctgcggcat cacgtncg

18

<210> 26

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> n stands for any base

<400> 26

tctgcggcat cacgtntg

18

<210> 27

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 27

gaatagtagg cggccactga

20

<210> 28

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> n stands for any base

<400> 28

cggagccact gatgcncg

18

<210> 29

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> n stands for any base

<400> 29

cggagccact gatgcntg

18

<210> 30

42/54

<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 30
tgtttgagt aaaggcacag aa 22

<210> 31
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n stands for any base

<400> 31
cggcagcttc ttccnccg 18

<210> 32
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n stands for any base

<400> 32
cggcagcttc ttcccntg 18

<210> 33
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 33
ccaccctca gctataaata gg 22

<210> 34
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> n stands for any base

<400> 34
cgagttggga acgcacnct 19

<210> 35
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> n stands for any base

<400> 35

cgagttggga acgcacngt

19

<210> 36

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 36

ggtctgcact gacattgatg ag

22

<210> 37

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> n stands for any base

<400> 37

cccgactcgg cccttncc

18

<210> 38

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> n stands for any base

45/54

<400> 38
cccgactcgg cccttntc

18

<210> 39
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 39
gtcacagtcg gtgccaatgt

20

<210> 40
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n stands for any base

<400> 40
ccgacatcag cattgtctna t

21

<210> 41
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)

46/54

<223> n stands for any base

<400> 41

ccgacatcag catgtctng t

21

<210> 42

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 42

ctgcagggaaggagctgt

19

<210> 43

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>

<221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> n stands for any base

<400> 43

ttcttttgggaggagcaacng t

21

<210> 44

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>

47/54

<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> n stands for any base

<400> 44
attcttttgg tggagcaacn tt 22

<210> 45
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 45
tcttacctga atctctgac ttca 24

<210> 46
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> n stands for any base

<400> 46
acattcaccg tggccantg 19

<210> 47
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

48/54

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> n stands for any base

<400> 47
cattcaccgt ggccangg

18

<210> 48
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 48
agctgcctgt accaatacat cc

22

<210> 49
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> n stands for any base

<400> 49
tcacagtcaa agaataagn gc

22

<210> 50
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> n stands for any base

<400> 50
attcacagtc aaagaatcaa gnac 24

<210> 51
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 51
caaaaacaac ttcaatgttt cga 23

<210> 52
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> n stands for any base

<400> 52
cccagggtc ctgncg 16

<210> 53
<211> 17
<212> DNA

50/54

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>

<221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> n stands for any base

<400> 53

ccccagggt cctgntg

17

<210> 54

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 54

tgagcttctc cagcttggt g

21

<210> 55

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 55

ggcacagaga gagtctggac acg

23

<210> 56

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

51/54

<400> 56
ggccgcctcc gatgataca

19

<210> 57
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> n stands for any base

<400> 57
acccaaatac atctcccagg ancg

24

<210> 58
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> n stands for any base

<400> 58
aacccaaata catctcccag gnct

24

<210> 59
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

52/54

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 59

gaatgatatt gttgctgtgg gac

23

<210> 60

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Probe

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> n stands for any base

<400> 60

agccactgat gcncggtct

19

<210> 61

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Probe

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> n stands for any base

<400> 61

agccactgat gcntggtct

19

<210> 62

<211> 20

<212> DNA

53/54

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Probe

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> n stands for any base

<400> 62

caccgtggcc antgcaggat

20

<210> 63

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Probe

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> n stands for any base

<400> 63

caccgtggcc anggcaggat

20

<210> 64

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Probe

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> n stands for any base

<400> 64
gaatcaagn ctttcgaaa catt

24

<210> 65
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Probe

<220>
<221> misc_feature
<222> (9).. (9)
<223> n stands for any base

<400> 65
gaatcaagna ctttcgaaa catt

24

<210> 66
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Probe

<400> 66
tggacacgtg ggggagtcag

20

<210> 67
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Probe

<400> 67
tggacacgtg gggagtcagc

20